



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Διευθυντής: Αν. Καθηγητής Παναγιώτης ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ**

---

**Διδακτορική Διατριβή**

**"ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ γ-ΚΑΜΕΡΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ  
ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ"**

**ΥΠΟ**

**ΜΑΡΙΑ Β. ΓΕΩΡΓΙΟΥ**

**Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός 2008**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος  
Λάρισα, 2016

© 2016 Μαρία Γεωργίου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (10<sup>η</sup>/20-04-2016 ΓΣΕΣ):**

- |   |   |
|---|---|
| <b>1<sup>ος</sup> Εξεταστής<br/>(Επιβλέπων)</b> | Δρ. Παναγιώτης Γεωργούλιας<br>Αν. Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας            |
| <b>2<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | Δρ. Γεώργιος Λούντος<br>Επικ. Καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό<br>Ίδρυμα Αθηνών |
| <b>3<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | Δρ. Κωνσταντίνος Κάππας<br>Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας                     |
| <b>4<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | Δρ. Ιωάννης Φεζουλίδης<br>Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο<br>Θεσσαλίας          |
| <b>5<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | Δρ. Κυριακή Θεοδώρου<br>Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής-Πληροφορικής, Τμήμα Ιατρικής,<br>Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας   |
| <b>6<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | Δρ. Μαριάννα Βλυχού<br>Αν. Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο<br>Θεσσαλίας               |
| <b>7<sup>ος</sup> Εξεταστής</b>                 | Δρ. Ιωάννης Τσούγκος<br>Επικ. Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας                  |

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Π.Θ.), στο εργαστήριο Πυρηνικής Απεικόνισης του Τμήματος Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, το οποίο εδρεύει στο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας (ΤΕΙΑ) και στο συνεργαζόμενο εργαστήριο Πυρηνικής Απεικόνισης, το οποίο ανήκει στο Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών προϊόντων (ΙΡΡΠ) του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος». Χωρίς τη συνεισφορά όλων των ανθρώπων που πλαισιώνουν αυτά τα εργαστήρια δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων Δρ. Παναγιώτη Γεωργούλια Αν.Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής Π.Θ. για την ουσιαστική καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να δώσω στον επίκουρο καθηγητή και συνεργάτη Γεώργιο Λούντο, ο οποίος αποτέλεσε σημαντικό παράδειγμα συνεργατικότητας, εμπιστοσύνης και έμπνευσης για τα επόμενα βήματα της σταδιοδρομίας μου. Ελπίζω να μπορέσω να μεταδώσω και εγώ με τη σειρά μου αυτό το πνεύμα στους συνεργάτες μου από εδώ και πέρα.

Ειδικές ευχαριστίες οφείλω να δώσω στον Δρ. Κωνσταντίνο Κάππα, Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής Π.Θ., για τη συμμετοχή του στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή της παρούσας διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, Δρ. Ιωάννη Φεζουλίζη Καθηγητή Διαγνωστικής Ακτινολογίας Π.Θ., Δρ. Κυριακή Θεοδώρου Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής-Πληροφορικής Π.Θ., Δρ. Μαριάννα Βλυχού Αν. Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής Π.Θ. και Δρ. Ιωάννη Τσούγκο Επικ. Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής Π.Θ. για την πρόθυμη συμμετοχή τους και τον χρόνο που αφιέρωσαν στην κρίση της διδακτορικής μου διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να τονίσω ότι η επιστημονική και φιλική συνεργασία με τους Δρ. Ελευθέριο Φυσικόπουλο, Δρ. Παναγιώτη Παπαδημητρούλα και Δρ. Ειρήνη Φραγκογεώργη αποτέλεσε θεμέλιο όχι μόνο για την παρούσα διδακτορική διατριβή αλλά και για τα επόμενα μελλοντικά βήματα. Από τις ευχαριστίες δεν μπορώ να παραλείψω όλα τα παιδιά των οποίων είχα την τεχνική επίβλεψη των πτυχιακών τους εργασιών στο Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, καθώς μέσα από αυτή τη διαδικασία κατάφερα να εμπεδώσω και να εμβαθύνω το επιστημονικό μου αντικείμενο.

Τέλος, τίποτα στη ζωή δεν έχει μεγαλύτερη αξία από την οικογένειά μου και τους φίλους μου, οι οποίοι με τον δικό τους ξεχωριστό τρόπο ο καθένας μου δείχνουν νέους δρόμους και μονοπάτια προς αναζήτηση.

*Μαρία Γεωργίου*



## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνομα: Μαρία Γεωργίου  
Ημερομηνία Γέννησης: 30/01/1985, Αθήνα  
Διεύθυνση: Ασκύφου 2, 15234, Χαλάνδρι Αττικής, Ελλάδα  
Τηλ: +30210 3629071, +306947903094  
Φαξ: +302130290587  
E-mail: [georgioumr@gmail.com](mailto:georgioumr@gmail.com), [mgeorgiou@betsolutions.gr](mailto:mgeorgiou@betsolutions.gr)

### 1.2 Εκπαίδευση

2010 - σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα.

Θέμα Διατριβής: «**Κατασκευή εξειδικευμένων συστημάτων γ-κάμερας απεικόνισης πειραματόζων και μικρών οργάνων**»

**Επικουρικό Έργο:** 1) Πρόγραμμα Συνεχούς Εκπαίδευσης του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (3ος Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων 2012 - 2013). Τίτλος της ομιλίας: «**Τεχνολογικές Εξελίξεις Στην Κρίση (μέρος Β): Ανάπτυξη Νέων Συστημάτων Σπινθηρογραφικής Απεικόνισης**».

2) Πρόγραμμα Συνεχούς Εκπαίδευσης του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (3ος Κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων 2015 - 2016). Τίτλος της ομιλίας: «**Ανάπτυξη Νέων Εξειδικευμένων Συστημάτων Σπινθηρογραφικής Απεικόνισης**».

2002 - 2007: Δίπλωμα Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών, Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, Δεκέμβριος 2007, Βαθμός πτυχίου 7.42 (Λίαν Καλώς).

Διπλωματική Εργασία στην Βιοϊατρική Τεχνολογία με θέμα: «**Μοντελοποίηση κατευθυντήρα λεπτής οπής στη Μονοφωτονική Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής(SPECT)**», Επιβλέπων καθηγητής, Δρ.Κ.Νικήτα σε συνεργασία με τον Δρ.Γ.Λούντο.

### 1.3 Εργασιακή Εμπειρία

2015-2019: Υπεύθυνη Έργου: **VIVOIMAG**: Multimodal imaging of the in vivo fate of bone transplants, BET Solutions

2015-2018: Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής και Υπεύθυνη Οργάνωσης των Νέων Ερευνητών στο δίκτυο «Fast advanced Scintillator Timing (FAST), **COST TD1401**», Dr Etienne Auffray, CERN CMS.

2014:a. Υπεύθυνη Έργου: Συνεργασία με την εταιρία VIDAVO SA για την ανάπτυξη και πιστοποίηση με CE φορητού ηλεκτροκαρδιογράφου.

b. Τοπική Οργανωτική Επιτροπή: **1<sup>st</sup> Training School on PET/MR**, 13-16 Μαΐου 2014, Αθήνα, Ελλάδα

c. Τοπική Οργανωτική Επιτροπή: **PSMR 2014, 3<sup>rd</sup> Conference on PET/MR and SPECT/MR**, 18-20 Μαΐου 2014, Κως, Ελλάδα

2013 - Today: Ομόρρυθμος εταίρος και Διευθύνων σύμβουλος της ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΥΣΕΙΣ ΒΙΟΕΚΠΟΜΠΗΣ ΟΕ – **BioEmission Technology Solutions** ([www.betsolutions.gr](http://www.betsolutions.gr))

2014 - 2017: **TRIMAGE**: An optimised trimodality (PET/MR/EEG) imaging tool for schizophrenia, Υπεύθυνος Επικ.Καθηγητής Γ.Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

2014- 2015: **HYPERGNOSTIC**: Ανάπτυξη υβριδικών συστημάτων μοριακής απεικόνισης για εφαρμογές Theragnostics, Υπεύθυνος Επικ.Καθηγητής Γ.Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

2012 - 2015: a. Development and evaluation of a non invasive quantitative imaging technique for assessment of nanoparticle drug delivery across the blood-brain barrier. Applications for brain cancer therapeutics – **OncoNanoBBB**, Υπεύθυνος Επικ.Καθηγητής Γ.Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

b. Βελτιστοποίηση Κλινικών Πρωτοκόλλων Προσωποποιημένης Διάγνωσης και Θεραπείας του Καρκίνου με χρήση Σύγχρονων Ανθρωπόμορφων Ομοιωμάτων” **Πρόγραμμα Αρχιμήδης III**, Υπεύθυνος Επικ.Καθηγητής Γ.Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

c. Bimodal PET-MRI molecular imaging technologies and applications for in vivo monitoring of disease and biological processes, **COST TD1007**, Υπεύθυνος Επικ.Καθηγητής Γ.Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

2008-2012: Integration of novel NANO particle based technology for THERapeutics and diagnosis of different types of cancer – **NANOTHER**, Υπεύθυνος Επικ.Καθηγητής Γ.Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

2008: **MEDI-TECH-NEWS**, “Σύγχρονη Πραγματικότητα και Μελλοντικές Προοπτικές της Ιατρικής Τεχνολογίας: Θετικές Επιδράσεις και Δυνατότητες για την Ελληνική Κοινωνία, την Ακαδημαϊκή Κοινότητα και Βιομηχανία”, ΕΠΑΝ II 2007-2013, Υπεύθυνος Επικ. Καθηγητής Γ. Λούντος, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ΤΕΙ Αθήνας.

#### 1.4 Επιστημονικές Διακρίσεις

- Διάκριση Εργασίας «Experimental and Simulation Studies for the Optimization of Dedicated Scintimammography Cameras» στα πλαίσια της Highlights Lecture από τον Prof. Ignasi Carrio, EANM, Βιέννη, 9-13 Οκτωβρίου 2010.
- Ακαδημαϊκή & Επιστημονική Αριστεία «Τεχνολογία και εφαρμογές μοριακής απεικόνισης στην ιατρική» από το υπουργείο Παιδείας και Θρησκευμάτων, Πολιτισμού και Αθλητισμού, Δεκέμβριος 2012.
- 2ο Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης για την εργασία «Ανάπτυξη υβριδικών συστημάτων μοριακής απεικόνισης με χρήση τεχνικών πυρηνικής ιατρικής για εφαρμογές Theragnostics», 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Ιωάννινα, 30 Μαΐου - 2 Ιουνίου 2014.

#### 1.5. Δημοσιεύσεις

**Δεκαέξι (16) δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά και είκοσι οκτώ (28) ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια και έντεκα (11) σε ελληνικά συνέδρια.**

## **1.6. Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την διατριβή**

### **2016**

- [1] λ-eye: A high sensitivity gamma imaging probe for axillary sentinel lymph node mapping, M. Georgiou, G. Loudos, E. Fysikopoulos, E. Lamprou, K. Mikropoulos, A. Shegani, P. Georgoulas, NMC 2016, doi: [10.1097/MNM.0000000000000546](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000546)

### **2012**

- [2] Experimental and Simulation Studies for the Optimization of Dedicated Scintimammography Cameras, M. Georgiou, S. David, G. Loudos, I. Tsougos, P. Georgoulas, JINST 2012, doi: [10.1088/1748-0221/7/01/P01011](https://doi.org/10.1088/1748-0221/7/01/P01011)
- [3] Optimization of a gamma imaging probe for axillary sentinel lymph mapping, M. Georgiou, G. Loudos, S. David, P. Papadimitroulas, P. Liakou, P. Georgoulas, JINST 2012, doi: [10.1088/1748-0221/7/09/P09010](https://doi.org/10.1088/1748-0221/7/09/P09010)

## **1.7. Ανακοινώσεις σε συνέδρια που προέκυψαν από την διατριβή**

### **Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια**

#### **2013**

- [1] Improving sensitivity in a scintigraphic SNL probe using fast scintillators coupled to SiPMs arrays, M. Georgiou, G. Loudos, P. Papadimitroulas, P. Georgoulas, II MEDAMI “Low Dose Screening” 2013, September 26-29, Palma de Mallorca, Spain.

#### **2011**

- [2] Evaluation of an imaging gamma probe based on R8900U-00-C12 PSPMT, M. Georgiou, S. David, P. Papadimitroulas, E. Fysikopoulos, A. Bregou, G. Loudos, P. Georgoulas, 2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, art no. 6153764, pp.4020-4023, Valencia, Spain. doi: [10.1109/NSSMIC.2011.6153764](https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2011.6153764)

#### **2010**

- [3] Experimental and Simulation Studies for the Optimization of Dedicated Scintimammography Cameras, M. Georgiou, G. Loudos, S. David, P. Georgoulas, EANM'10 Vienna, October 9-13, 2010 (included in highlights lecture). doi: [10.1007/S00259-010-1557-3](https://doi.org/10.1007/S00259-010-1557-3)

### **Ανακοινώσεις σε πανελλήνια συνέδρια**

#### **2014**

- [1] Τεχνολογικές Εξελίξεις στην Κατασκευή Εξειδικευμένων Απεικονιστικών Συστημάτων Γάμμα Ακτινοβολίας, Μ. Γεωργίου, Γ. Λούντος, Ε. Φυσικόπουλος, Π. Γεωργούλιας, 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Ιωάννινα, 30 Μαΐου - 2 Ιουνίου 2014.

#### **2012**

- [2] Γάμμα-probe υψηλής ευαισθησίας για απεικόνιση λεμφαδένων, Μ. Γεωργίου, Γ. Λούντος, Ε. Δαυίδ, Π. Παπαδημητρώλας, Ε. Φυσικόπουλος, Π. Γεωργούλιας, 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Καβούρι, 30 Μαρτίου - 1 Απριλίου 2012.

#### **2010**

- [3] Γάμμα-probe υψηλής διακριτικής ικανότητας και ευαισθησίας για εφαρμογή στη σπινθηρομαστογραφία, Μ. Γεωργίου, Γ. Λούντος, Ε. Δαυίδ, Ε. Φυσικόπουλος, Π. Γεωργούλιας, 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Καλαμπάκα, 10 - 12 Σεπτεμβρίου 2010.

#### **2009**

- [4] Απεικόνιση του καρκίνου του μαστού με εξειδικευμένη γ-κάμερα, Μ. Γεωργίου, Ε. Δαυίδ, Ε. Φυσικόπουλος, Π. Γεωργούλιας, Γ. Λούντος, 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Divani Caravel, 13 - 15 Νοεμβρίου 2009

## Χρηματοδότηση

Η παρούσα διδακτορική διατριβή χρηματοδοτήθηκε μερικώς από το ευρωπαϊκό πρόγραμμα πλαισίου FP7-NMP **Nanother** (2008-2012) - Integration of novel NANO particle based technology for THERapeutics and diagnosis of different types of cancer, από το πρόγραμμα FP7-2011-IAPP **OnconanoBBB** (2011-2015) Development and evaluation of a quantitative imaging technique for assessment of nanoparticle drug delivery across the blood -brain barrier: Applications for brain cancer therapeutic” και από το πρόγραμμα Αριστεία II **Hypergnostic** (2014-2015) - Ανάπτυξη υβριδικών συστημάτων μοριακής απεικόνισης για εφαρμογές Theragnostics, με Υπεύθυνο τον Επικ.Καθηγητή Γ.Λούντος από το Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του ΤΕΙ Αθήνας.

**"ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ Γ-ΚΑΜΕΡΑΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ  
ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ"**

**ΜΑΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΟΥ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δρ. Παναγιώτης Γεωργούλιας**, *Αν. Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)*
2. **Δρ. Γεώργιος Λούντος**, *Επικ. Καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθηνών*
3. **Δρ. Κωνσταντίνος Κάππας**, *Καθηγητής, Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*



## Περίληψη

Η μοριακή απεικόνιση ορίζεται ως η in-vivo μη επεμβατική απεικόνιση, αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση των φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών ενός ζωντανού οργανισμού σε πραγματικό χρόνο. Οι ιχνηθέτες που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για την μοριακή απεικόνιση είναι κατάλληλα σχεδιασμένοι ώστε να στοχεύουν σε συγκεκριμένα μόρια που εκφράζουν τις διεργασίες του οργανισμού σε λειτουργικό και μεταβολικό επίπεδο. Τα δεδομένα που παράγονται από τις μελέτες μοριακής απεικόνισης βοηθούν στην κατανόηση βιολογικών φαινομένων, στην αναγνώριση παθολογικών περιοχών και στην ανάδειξη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των νόσων. Επομένως, η μοριακή απεικόνιση συνεισφέρει σημαντικά όχι μόνο στην πρόγνωση αλλά και στη διάγνωση, στην παρακολούθηση των θεραπευτικών σχημάτων και στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων.

Σήμερα, υπάρχουν πέντε κύριες μέθοδοι μοριακής απεικόνισης: α) η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging –MRI), β) η απεικόνιση αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography – CT), γ) η υπερηχοτομογραφία (Ultrasound – US), δ) η οπτική απεικόνιση (Optical Imaging) και ε) οι ραδιοϊσοτοπικές απεικονιστικές μέθοδοι υπολογιστικής τομογραφίας μονοφωτονιακής εκπομπής (Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT) και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET). Αναλόγως της βιοχημικής φυσιολογικής ή παθολογικής διεργασίας του οργανισμού που θέλουμε να απεικονίσουμε, επιλέγεται η κατάλληλη απεικονιστική μέθοδος με κατάλληλο ιχνηθέτη, αν και ο συνδυασμός περισσότερων μεθοδολογιών παρέχει συμπληρωματική πληροφορία.

Σημαντική θέση στην μοριακή απεικόνιση κατέχουν οι ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι καθώς μαζί με τις οπτικές μεθόδους αποτελούν την αφετηρία αυτής. Τα εμπορικά διαθέσιμα κλινικά SPECT και PET συστήματα όπως και τα υβριδικά συστήματα SPECT/CT και PET/CT ή PET/MRI χρησιμοποιούνται ευρέως στην ογκολογία για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση της θεραπείας της νόσου, αλλά και για τη διάγνωση άλλων ασθενειών όπως νευρολογικές και καρδιολογικές παθήσεις. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, τα απεικονιστικά συστήματα βελτιώνονται συνεχώς και η τάση που επικρατεί τη τελευταία δεκαετία είναι η ανάπτυξη εξειδικευμένων απεικονιστικών συστημάτων συγκεκριμένων οργάνων, πχ εγκέφαλος, μαστός, καρδιά, προστάτης, τα οποία προσφέρουν πολύ υψηλές επιδόσεις συγκριτικά με τα αντίστοιχα κλινικά που είναι σχεδιασμένα για ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών. Τα νέα εξειδικευμένα συστήματα SPECT και PET βασίζονται στους φωτοπολλαπλασιαστές νέας γενιάς (φωτοπολλαπλασιαστές ευαισθησίας θέσης), οι οποίοι έχουν μικρές διαστάσεις, υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα και έτσι επιτρέπουν την κατασκευή ανιχνευτών που να απεικονίζουν μόνο το υπο-εξέταση όργανο μειώνοντας την επίδραση της ακτινοβολίας των υπόλοιπων οργάνων. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η απεικόνιση δομών σε επίπεδο μερικών χιλιοστών (1-2 mm) σε αντίθεση με τα κλινικά συστήματα των οποίων η χωρική διακριτική ικανότητα είναι της τάξης των 5-8 mm. Εκτός από την κλινική πράξη, τα εξειδικευμένα SPECT και PET συστήματα βρίσκουν ιδιαίτερη εφαρμογή στην απεικόνιση πειραματόζων, ένα πεδίο που συνήθως αποτελεί το βασικό χώρο καινοτομίας πριν την κλινική μεταφορά.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή στοχεύει στη σχεδίαση, βελτιστοποίηση και κατασκευή εξειδικευμένων σπινθηρογραφικών συστημάτων για την απεικόνιση πειραματόζων, τη

σπινθηρομαστογραφία και την απεικόνιση του λεμφαδένα. Συγκεκριμένα, αρχικά μελετήθηκε ένα πρότυπο σύστημα σπινθηρομαστογραφίας και ακολούθως κατασκευάστηκαν δύο ολοκληρωμένα συστήματα, το πρώτο για την ολόσωμη απεικόνιση μυών και το δεύτερο για την απεικόνιση των λεμφαδένων με υψηλή ευαισθησία.



## Abstract

Molecular imaging allows the real-time depiction, evaluation, and quantification of various biological and pathophysiologic processes in vivo. During the last decades, a number of tracers have been developed in order to target specific molecules and receptors (ligands) involved in biochemical systems under investigation, such as metabolic processes. Data obtained through molecular imaging techniques are useful in the identification of pathological processes and can contribute to a better understanding of biological phenomena and the underlying mechanisms of various diseases. Therefore, molecular imaging has an important role in the diagnosis, prognosis, staging and therapy monitoring of the corresponding patient populations, as well as in drug discovery and development.

Currently, five main types of molecular imaging modalities are available: a) magnetic resonance imaging (MRI), b) computed tomography (CT), c) ultrasonography (US), d) optical imaging and e) radioisotopic techniques. The latter include single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). In general, the selection of the appropriate modality (and tracer) depends on the biochemical processes or pathological conditions under investigation, while the combination of more than one techniques can provide complementary information.

Notably, radioisotopic techniques have been widely recognized for their fundamental contribution in the development of the molecular imaging approaches. Nowadays, SPECT and PET have a well-established role in oncology and the field of hybrid systems (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI) is expanding not only in research, but also in the clinical practice for the diagnosis, staging, and therapy monitoring of cancer patients. Although the applications of these hybrid systems are widely related to oncology, other patient populations may also benefit from their implementation, such as those suffering from cardiovascular or neurological disorders. Moreover, recent technological advances, lead to constant improvement of the imaging modalities direct instrumentation towards the development of dedicated imaging systems for specific organs and particularly the brain, breast, heart, and prostate gland. Compared to conventional whole-body imaging, dedicated systems are designed to provide images of high quality and quantification. A new generation of photomultipliers (position sensitive photomultipliers) is used in these systems; Position sensitive photomultipliers have small dimensions and are characterized by significantly better spatial resolution. Therefore, such detectors can collect data only from the organ of interest, minimizing the effect of the adjacent tissues radioactivity. Furthermore, the spatial resolution of the dedicated systems is 1-2 mm, whereas conventional imaging systems offer spatial resolution of 5-8mm. Apart from the clinical practice, dedicated SPECT and PET systems have significant applications for the molecular imaging of animal models and this is field offers the environment for technical innovations before transfer to the clinics.

This thesis aims to design, optimize and develop dedicated scintigraphic systems for small animal imaging, as well as for scintimammography and sentinel lymph node mapping in breast cancer. More specifically, initially a dedicated, prototype system for scintimammography was fully studied and followingly two complete systems were developed; the first one for whole-body small animal imaging and the second for high-sensitive lymph node mapping.

## **Πίνακας Περιεχομένων**

<b>Περίληψη</b>	<b>11</b>
<b>Abstract</b>	<b>13</b>
<b>Επεξήγηση και Απόδοση Συντομογραφιών</b>	<b>17</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>19</b>
<b>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή</b>	<b>21</b>
1.1. Σκοπός διατριβής	21
1.2. Διάρθρωση διατριβής	21
<b>Κεφάλαιο 2 Ιατρική απεικόνιση</b>	<b>23</b>
2.1 Μοριακή απεικόνιση και μέθοδοι	23
2.1.1 Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού	23
2.1.2 Απεικόνιση αξονικής τομογραφίας	24
2.1.3 Υπερηχοτομογραφία	25
2.1.4 Οπτική απεικόνιση	26
2.1.5 Ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση	27
2.2 Εξειδικευμένες εφαρμογές ραδιοϊσοτοπικής μοριακής απεικόνισης	29
2.2.1 Απεικόνιση πειραματόζων	29
2.2.2 Σπινθηρομαστογραφία	31
2.2.3 Απεικόνιση λεμφαδένων	33
<b>Κεφάλαιο 3 Χωρικά ευαίσθητοι φωτοπολλαπλασιαστές</b>	<b>35</b>
3.1 Εισαγωγή	35
3.2 Δομή γ - κάμερας	35
3.3 Παράμετροι Αξιολόγησης γ - κάμερας	36
3.4 Κατευθυντήρας	37
3.5 Σπινθηριστής	37
3.6 Χωρικά ευαίσθητοι φωτοπολλαπλασιαστές (PSPMTs)	37
3.7 1 <sup>η</sup> γενιά PSPMT	38
3.8 2 <sup>η</sup> γενιά PSPMT	39
3.9 3 <sup>η</sup> γενιά PSPMT	39
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>43</b>
<b>Κεφάλαιο 4 Σπινθηρογραφική κάμερα κυκλικού πεδίου 5''</b>	<b>45</b>
4.1 Εισαγωγή	45
4.2 Δομή γ - κάμερας κυκλικού πεδίου 5''	45
4.2.1 Κατευθυντήρας	45
4.2.2 Σπινθηριστής	46
4.2.3 PSPMT	46
4.2.4 Ηλεκτρονικά κυκλώματα	47
4.2.5 Θωράκιση	49
4.2.6 Ενισχυτές φασματοσκοπίας	50
4.2.7 Ψηφιοποιητές	50
4.2.8 Πολυπαραμετρικός αναλυτής	51
4.2.9 Σύστημα σπινθηρογραφικής γ - κάμερας κυκλικού πεδίου 5''	51
4.3 Βελτιστοποίηση ηλεκτρονικών κυκλωμάτων	52
4.3.1 Ενισχυτής φασματοσκοπίας	53
4.3.2 Ψηφιοποιητής και πολυκάναλος αναλυτής	56
4.4 Διόρθωση ομοιογένειας γ - κεφαλής	59
4.5 Διόρθωση ενεργειακού φάσματος	61
4.6 Αξιολόγηση και προσομοίωση συστήματος	62
4.6.1 Πειραματική διάταξη	62

4.6.2	Μέθοδοι και ανάλυση.....	64
4.6.3	Μέθοδος διόρθωσης σκέδασης.....	65
<b>4.7</b>	<b>Αποτελέσματα αξιολόγησης και προσομοίωσης.....</b>	<b>65</b>
4.7.1	Αποτελέσματα επιδόσεων.....	65
4.7.2	Αποτελέσματα ομοιωμάτων μαστού.....	66
4.7.3	Αποτελέσματα ομοιωμάτων μαστού και καρδιάς.....	67
4.7.4	Αποτελέσματα διόρθωσης σκέδασης.....	68
4.7.5	Αποτελέσματα προσομοίωσης.....	71
<b>4.8</b>	<b>Συμπεράσματα και Συζήτηση.....</b>	<b>73</b>
<b>4.9</b>	<b>Σύνοψη.....</b>	<b>76</b>
<b>Κεφάλαιο 5</b>	<b>Κατασκευή γ - probe πεδίου 50 x 50 mm<sup>2</sup>.....</b>	<b>79</b>
<b>5.1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>79</b>
<b>5.2</b>	<b>PSPMT H8500.....</b>	<b>79</b>
<b>5.3</b>	<b>Ηλεκτρονικές διατάξεις.....</b>	<b>80</b>
5.3.1	Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης (Discretized Position Circuit – DPC).....	80
5.3.2	Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων (Symmetric Charge Division Circuit – SCD).....	82
5.3.3	Κύκλωμα εξισορρόπησης κέρδους ανόδων.....	86
<b>5.4</b>	<b>Αξιολόγηση συστήματος και αποτελέσματα.....</b>	<b>89</b>
5.4.1	Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης (Discretized Position Circuit – DPC).....	89
5.4.2	Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων (Symmetric Charge Division Circuit – SCD).....	92
5.4.3	Κύκλωμα εξισορρόπησης κέρδους ανόδων.....	96
<b>5.5</b>	<b>Σύνοψη.....</b>	<b>98</b>
<b>Κεφάλαιο 6</b>	<b>Κατασκευή γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm<sup>2</sup>.....</b>	<b>99</b>
<b>6.1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>99</b>
<b>6.2</b>	<b>Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης (DPC).....</b>	<b>99</b>
6.2.1	Ανάλυση και αποτελέσματα κυκλώματος DPC.....	100
<b>6.3</b>	<b>Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων (SCD).....</b>	<b>102</b>
6.3.1	Ανάλυση και αποτελέσματα κυκλώματος SCD.....	104
<b>6.4</b>	<b>Δομή γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm<sup>2</sup>.....</b>	<b>106</b>
6.4.1	Κατευθυντήρας.....	106
6.4.2	Σπινθηριστής.....	107
6.4.3	Ανιχνευτής.....	107
6.4.4	Ηλεκτρονικά κυκλώματα.....	108
6.4.5	Σύστημα απόκτησης δεδομένων.....	109
6.4.6	Θωράκιση.....	111
6.4.7	Σύστημα γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm <sup>2</sup> .....	111
<b>6.5</b>	<b>Μέθοδοι αξιολόγησης συστήματος.....</b>	<b>112</b>
6.5.1	Ενεργειακή διακριτική ικανότητα.....	112
6.5.2	Ενδογενής χωρική διακριτική ικανότητα.....	112
6.5.3	Χωρική διακριτική ικανότητα.....	112
6.5.4	Ευαισθησία.....	113
6.5.5	Διόρθωση ομοιομορφίας πεδίου.....	113
6.5.6	Μέτρηση ομοιομορφίας πεδίου.....	114
<b>6.6</b>	<b>Αποτελέσματα αξιολόγησης συστήματος.....</b>	<b>114</b>
<b>6.7</b>	<b>Αξιολόγηση συστήματος με πειραματόζωα.....</b>	<b>117</b>
6.7.1	Απεικόνιση οστών.....	117
6.7.2	Απεικόνιση νεφρών.....	120
6.7.3	Απεικόνιση πνευμόνων.....	122
6.7.4	Απεικόνιση καρδιάς.....	124
<b>6.8</b>	<b>Σύνοψη.....</b>	<b>125</b>
<b>Κεφάλαιο 7</b>	<b>Κατασκευή γ - probe πεδίου 25 x 25 mm<sup>2</sup>.....</b>	<b>127</b>

<b>7.1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>127</b>
<b>7.2</b>	<b>Ανιχνευτής βασισμένος στον PSPMT R8900U-00-C12 .....</b>	<b>127</b>
<b>7.3</b>	<b>Αξιολόγηση και προσομοίωση συστήματος .....</b>	<b>129</b>
7.3.1	Πειραματική διάταξη .....	129
7.3.2	Προσομοίωση του συστήματος .....	129
7.3.3	Βελτιστοποίηση συστήματος .....	129
<b>7.4</b>	<b>Αποτελέσματα πειραματικής αξιολόγησης και προσομοίωσης .....</b>	<b>130</b>
7.4.1	Σπινθηριστής CsI(Na) 1 x 1 x 5 mm <sup>3</sup> .....	130
7.4.2	Σπινθηριστής CsI(Tl) 2 x 2 x 3 mm <sup>3</sup> .....	131
7.4.3	Πιστοποίηση προσομοίωσης .....	132
7.4.4	Βελτιστοποίηση συστήματος .....	134
<b>7.5</b>	<b>Σύνοψη προτεινόμενου συστήματος.....</b>	<b>136</b>
<b>7.6</b>	<b>Κατασκευή προτεινόμενου συστήματος.....</b>	<b>137</b>
<b>7.7</b>	<b>Μέθοδοι αξιολόγησης συστήματος.....</b>	<b>139</b>
<b>7.8</b>	<b>Αποτελέσματα αξιολόγησης.....</b>	<b>141</b>
<b>7.9</b>	<b>Συμπεράσματα και συζήτηση .....</b>	<b>146</b>
<b>7.10</b>	<b>Σύνοψη .....</b>	<b>148</b>
<b>Κεφάλαιο 8 Συμπεράσματα – Μελλοντικές Προοπτικές.....</b>		<b>151</b>
<b>8.1</b>	<b>Συμπεράσματα .....</b>	<b>151</b>
<b>8.2</b>	<b>Μελλοντικές προοπτικές .....</b>	<b>152</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>		<b>153</b>
<b>Παράρτημα Α - Εγχειρίδιο χρήσης λογισμικού σχεδίασης πλέγματος “mygrid.fig” .....</b>		<b>167</b>

## Επεξήγηση και Απόδοση Συντομογραφιών

Λ.Φ.	Λεμφαδένας Φρουρός	
Activity		Ενεργότητα
ADC	Analog-to-Digital Converter	Ψηφιοποιητής
ADC channels	Analog-to-Digital Converter channels	Κανάλια ψηφιοποίησης
CFOV	Central Field of View	Κεντρικό οπτικό πεδίο
Coincidence time		Χρόνος σύμπτωσης
Conversion gain		Αριθμός καναλιών ψηφιοποίησης
Contrast		Αντίθεση
Collimator		Κατευθυντήρας
Counts		Κρούσεις
Cross-multiwire anode		Διασταυρούμενη πολυκαλωδιακή δομή
Crystal		Σπινθηριστής / Κρύσταλλος
CT	Computed Tomography	Απεικόνιση αξονικής τομογραφίας
DAQ system	Data Acquisition system	Σύστημα ανάγνωσης σημάτων
DPC	Discretized Position Circuit	Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης
DEWST	Dual-Energy Window Subtraction Technique	Μέθοδος αφαίρεσης διπλού ενεργειακού παραθύρου
DU	Differential Uniformity	Διαφορική ομοιογένεια
En.resolution	Energy resolution	Ενεργειακή διακριτική ικανότητα
ERF	Edge Response Function	Συνάρτησης ανίχνευσης ακμών
FOV	Field-of-View	Οπτικό πεδίο
FPGA	Field Programmable Gate Arrays	Συστοιχία επιτόπια προγραμματιζόμενων κυκλωμάτων
FWHM	Full-Width-Half-Maximum	Πλήρες εύρος στο μισό του μεγίστου
GATE	Geant4 Application for Tomographic Emission	
IU	Integral Uniformity	Ολοκληρωτική ομοιογένεια
I.V.	Intravenous injection	Ενδοφλέβια ένεση στην ουρά
LLD	Low Level Discriminator	Κατώτατο κατώφλι ψηφιοποίησης
LSF	Line Spread Function	Συνάρτηση γραμμικής διασποράς
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

NIM	Nuclear Instrumentation Module	
PEM	Positron Emission Mammography	Μαστογραφία εκπεμπόμενων ποζιτρονίων
PET	Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
Photopeak		Φωτοκορυφή
Pixel:		Εικονοστοιχείο
PMT:	Photomultiplier tube	Φωτοπολλαπλασιαστής
PSPMT:	Position Sensitive PMT	Φωτοπολλαπλασιαστής ευαισθησίας θέσης
PVR	Peak to Valley Ratio	Σηματοθορυβικός λόγος
p.i.	Post-injection	Μετά τη χορήγηση
SCD	Symmetric Charge Division Circuit	Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων
Sensitivity:		Ευαισθησία
SiPMs	Silicon Photomultipliers	Φωτοπολλαπλασιαστές πυριτίου
Simulation:		Προσομοίωση
SNR	Signal-Noise ratio	Σηματοθορυβικός λόγος
Spatial Resolution		Χωρική διακριτική ικανότητα
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	Υπολογιστική Τομογραφία Μονοφωτονιακή Εκπομπή
UFOV	Useful Field of view	Ωφέλιμο οπτικό πεδίο
ULD	Upper Level Discriminator	Ανώτατο κατώφλι ψηφιοποίησης

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---





## Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

### 1.1. Σκοπός διατριβής

Οι τεχνικές μοριακής απεικόνισης χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά στην προκλινική έρευνα για τη μελέτη βιολογικών διεργασιών με μη επεμβατικές μεθόδους. Τα μόρια ενδιαφέροντος επισημαίνονται με ραδιοιχνηθέτες, χορηγούνται στον οργανισμό και χρησιμοποιώντας τις τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής, όπως είναι η SPECT και η PET, είναι δυνατή η *in-vivo* απεικόνισή τους. Για τις προκλινικές μελέτες η χρήση των εμπορικά διαθέσιμων, κλινικών απεικονιστικών συστημάτων είναι ανεπαρκής, καθώς η διακριτική τους ικανότητα δεν επιτρέπει την απεικόνιση μικρών δομών με ευκρίνεια. Επιπλέον, η ευαισθησία τους είναι σχετικά μικρή, για να ανιχνεύσει το χαμηλό ποσοστό ραδιενέργειας, η οποία χορηγείται στα πειραματόζωα. Για το λόγο αυτό την τελευταία δεκαετία η διεθνής έρευνα στρέφεται στην ανάπτυξη εξειδικευμένων απεικονιστικών συστημάτων, με βέλτιστες επιδόσεις τόσο για την απεικόνιση πειραματόζωων, όσο και μικρών ανθρωπίνων οργάνων. Τα συστήματα αυτά βασίζονται στο συνδυασμό διακριτοποιημένων σπινθηριστών και της νέας γενιάς χωρικά ευαίσθητων φωτοπολλαπλασιαστών. Για την κατασκευή και αξιολόγηση τέτοιων πρότυπων ανιχνευτών απαιτείται αξιοποίηση της τεχνογνωσία από διαφορετικά συμπληρωματικά πεδία: της ιατρικής, της φυσικής, και της επιστήμης του μηχανικού.

Σκοπός αυτής της διατριβής είναι η κατασκευή τριών νέων πρότυπων συστημάτων, με οπτικό πεδίο διαφορετικών διαστάσεων που αποσκοπούν σε ξεχωριστές απεικονιστικές εφαρμογές. Τα συστήματα που αναπτύχθηκαν εξ'ολοκλήρου στην παρούσα διατριβή είναι μια σπινθηρογραφική κάμερα πεδίου  $2.5 \times 2.5 \text{ cm}^2$ , μια σπινθηρογραφική κάμερα πεδίου  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  και τέλος μια σπινθηρογραφική κάμερα πεδίου  $5 \times 10 \text{ cm}^2$ . Οι δυο πρώτες κάμερες αποσκοπούν στην απεικόνιση μικρών δομών/οργάνων όπως ο θυροειδής και οι λεμφαδένες, ενώ η 3<sup>η</sup> κάμερα είναι σχεδιασμένη για την ολόσωμη απεικόνιση μικρών πειραματόζωων – μυών. Για την υλοποίησή τους χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά υλικά και τεχνολογίες. Αρχικό βήμα πριν την κατασκευή αυτών των, είναι η κατανόηση της αρχής λειτουργίας όλων των επιμέρους τμημάτων καθώς και η μεταξύ τους αλληλεπίδραση και διασύνδεση.

### 1.2. Διάρθρωση διατριβής

Η παρούσα διατριβή αποτελείται από έξι (6) κύρια κεφάλαια, επιπλέον της εισαγωγής, της κατακλείδας και της βιβλιογραφίας. Τα κεφάλαια εξ αυτών αποτελούν το γενικό μέρος, ενώ στα υπόλοιπα τέσσερα κεφάλαια αναλύεται το ειδικό μέρος της διατριβής.

Στο Κεφάλαιο 2 γίνεται μια σύντομη αναφορά σε όλες διαφορετικές μεθόδους ιατρικής μοριακής απεικόνισης, που είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού και αξονικής τομογραφίας, η υπερηχοτομογραφία, η οπτική απεικόνιση και τέλος η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση. Το κεφάλαιο αυτό ολοκληρώνεται με την ανάπτυξη εξειδικευμένων εφαρμογών ραδιοϊσοτοπικής απεικόνισης, οι οποίες αποτελούν το πεδίο χρήσης των συστημάτων της παρούσας διατριβής. Το Κεφάλαιο 3 αναφέρεται στη δομή της  $\gamma$  – κάμερας και των επιμέρους τμημάτων της, με έμφαση στους φωτοπολλαπλασιαστές και στη νέα γενιά των χωρικά ευαίσθητων φωτοπολλαπλασιαστών.

Στο τέλος του κεφαλαίου αυτού συγκεντρώνονται όλες οι παράμετροι ενδιαφέροντος για την αξιολόγηση των  $\gamma$  – καμερών.

Στο Κεφάλαιο 4 ξεκινάει το ειδικό μέρος της διατριβής και αναλύεται η δομή και τα υλικά μιας σπινθηρογραφικής κάμερας, η οποία είχε προσφερθεί στα πλαίσια συνεργασίας με τον πρωτοπόρο του χώρου Dr. Roberto Pani από το La Sapienza University of Rome. Η κάμερα δεν αντιμετωπίστηκε ως ένα κλειστό, ολοκληρωμένο λειτουργικό σύστημα, αλλά αντιθέτως έπρεπε να καθοριστούν και να βελτιστοποιηθούν εξ 'αρχής όλες οι παράμετροι λειτουργίας αυτής. Επιπρόσθετα, αναπτύχθηκε νέο λογισμικό διόρθωσης των παραγόμενων σπινθηρογραφικών εικόνων, το οποίο με αντίστοιχη παραμετροποίηση εφαρμόζεται σε όλα τα συστήματα που αναπτύχθηκαν σε αυτή τη διατριβή. Στη συνέχεια, η κάμερα αξιολογήθηκε πειραματικά με απλά ομοιώματα και ομοιώματα μαστού. Τέλος, μέσω του εργαλείου προσομοιώσεων GATE v3.1.2 έγινε μελέτη για τον καθορισμό των ορίων των ανιχνεύσιμων όγκων που μπορεί να διακρίνει η κάμερα σε απεικονίσεις σπινθηρομαστογραφίας.

Στο Κεφάλαιο 5 περιγράφεται η ανάλυση, εφαρμογή και αξιολόγηση των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων της σπινθηρογραφικής κάμερας πεδίου  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ . Αν και τα αποτελέσματα αυτού του κεφαλαίου δεν περιλαμβάνουν κλινικές εφαρμογές, πρόκειται για ένα από τα πιο σημαντικά κεφάλαια καθώς αποτελεί τη βάση για την κατασκευή των συστημάτων που παρουσιάζονται στα επόμενα δυο κεφάλαια και περιγράφει αναλυτικά τις τεχνολογίες που δοκιμάστηκαν αξιολογήθηκαν και υιοθετήθηκαν.

Το Κεφάλαιο 6 περιλαμβάνει τη διαδικασία κατασκευής μιας σπινθηρογραφικής κάμερας πεδίου  $5 \times 10 \text{ cm}^2$ , κατάλληλη για ολόσωμη απεικόνιση μικρών πειραματόζων – μυών. Η σπινθηρογραφική κάμερα αξιολογήθηκε με ομοιώματα και εξάχθησαν όλες οι κρίσιμες παράμετροι απόδοσης (ενεργειακή και χωρική διακριτική ικανότητα, ευαισθησία). Τέλος, πραγματοποιήθηκε μια σειρά απεικονίσεων με συμβατικά ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, ώστε να ελεγχθεί με τρόπο αντικειμενικό η απόδοσή της.

Το τελευταίο σύστημα που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια αυτής της διατριβής είναι μια μικρή σπινθηρογραφική κάμερα πεδίου  $2.5 \times 2.5 \text{ cm}^2$  ( $\gamma$  – probe), βελτιστοποιημένη για την απεικόνιση του λεμφαδένα φρουρού. Η διαδικασία βελτιστοποίησης σε θεωρητικό επίπεδο, η κατασκευή και η αξιολόγηση του  $\gamma$  – probe με ομοιώματα και πειραματόζωα περιγράφεται στο Κεφάλαιο 7.

Τέλος, στο Κεφάλαιο 8 παρατίθενται τα γενικά συμπεράσματα της παρούσας διατριβής αλλά και οι μελλοντικές προοπτικές που διανοίγονται στην κλινική εφαρμογή των συστημάτων.

## Κεφάλαιο 2 Ιατρική απεικόνιση

### 2.1 Μοριακή απεικόνιση και μέθοδοι

Η ιατρική απεικόνιση προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τις ανατομικές και λειτουργικές διαδικασίες ενός ζωντανού οργανισμού μέσω της αλληλεπίδρασης των βιολογικών ιστών με διαφόρων μορφών ενέργειας<sup>1</sup>. Η εξέλιξη της επιστήμης στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης, από την αρχή της ανακάλυψης των ακτίνων-Χ μέχρι σήμερα, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη εξειδικευμένων απεικονιστικών συστημάτων υψηλών επιδόσεων<sup>2-7</sup>. Η εξέλιξη της τεχνολογίας και της υπολογιστικής ισχύος έχουν ως αποτέλεσμα την εξαγωγή ολοένα και πιο εξειδικευμένης διαγνωστικής πληροφορίας. Ο κλάδος της μοριακής απεικόνισης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς αποτυπώνει *in-vivo* τις βιολογικές και μεταβολικές διεργασίες ενός οργανισμού και η κλινική αξιολόγηση αυτών βοηθάει στην πρόγνωση, τη διάγνωση και τη θεραπεία διαφόρων νόσων<sup>8-14</sup>. Οι μέθοδοι της μοριακής απεικόνισης περιγράφονται στις επόμενες παραγράφους συνοπτικά.

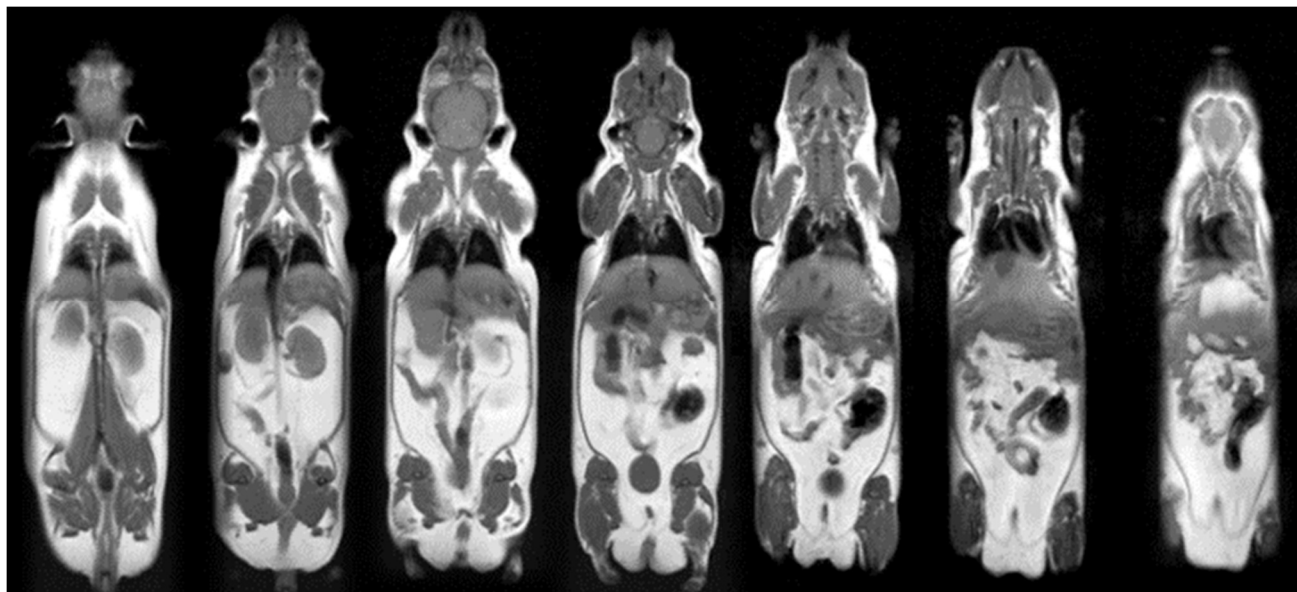
#### 2.1.1 Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging – MRI) βασίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού και προσφέρει εικόνες με πολύ υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα τόσο σε ανατομικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο<sup>15</sup>. Είναι μια ευέλικτη μέθοδος απεικόνισης η οποία χρησιμοποιεί έναν ισχυρό μαγνήτη και ραδιοσυχνότητες για να απεικονίσει τις εσωτερικές δομές και τη μορφολογία των μαλακών ιστών του σώματος<sup>16</sup>. Η MR απεικόνιση θεωρείται μια από τις ασφαλέστερες μεθόδους εφόσον δεν χρησιμοποιούνται ιοντίζουσες ακτινοβολίες και δεδομένου ότι τηρούνται οι κανόνες ασφαλείας και προδιαγραφών των συστημάτων.

Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της MR απεικόνισης είναι η υψηλή αντίθεση στους μαλακούς ιστούς. Ο σηματοθορυβικός λόγος (signal-noise ratio - SNR) και η διακριτική ικανότητα μπορούν να βελτιωθούν περαιτέρω με την εφαρμογή πηνίων μικρότερης ακτίνας και ισχυρότερου μαγνητικού πεδίου. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η μικρότερη ευαισθησία συγκριτικά με τις ραδιοϊσοτοπικές απεικονιστικές μεθόδους; η συγκέντρωση ιχνηθετών που δύναται να απεικονιστεί με τις MRI τεχνικές είναι της τάξης των  $\mu\text{M}$ - $\text{mM}$ , ενώ με τις ραδιοϊσοτοπικές είναι της τάξης των  $\text{pM}$ <sup>17-19</sup>. Η MR απεικόνιση με εξειδικευμένες τεχνικές (DCE-MRI, DW-MRI, BOLD) έχει πολλές κλινικές εφαρμογές, όπως είναι η απεικόνιση μικροαγγείωσης όγκων, λεμφαδένων, φλεγμονών, η λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου, η απεικόνιση του νευρικού συστήματος, κτλ.

Συνοψίζοντας, η MR απεικόνιση είναι μια εξαιρετική απεικονιστική μέθοδος. Η υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα των παραγόμενων εικόνων έχει συμβάλει στην εξέλιξη της κλινικής διάγνωσης<sup>20-25</sup> και έχει αποδειχτεί χρήσιμη στην βασική έρευνα επιτρέποντας την κατανόηση μοριακών διεργασιών σε μονά κύτταρα, αιματωμένα όργανα και μοντέλα ζωντανών άθικτων οργανισμών<sup>26</sup>. Το Σχήμα 2.1 αναπαριστά διαφορετικές προβολές από μια ολόσωμη τριδιάστατη

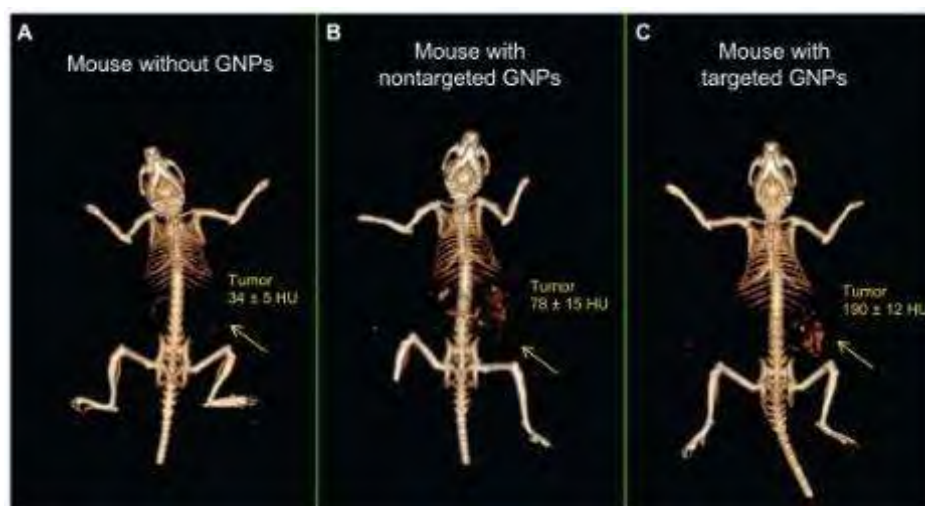
απεικόνιση ενός μυός. Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε με το προκλινικό MRI σύστημα της εταιρείας RS<sup>2</sup>D, OPTImouse.



**Σχήμα 2.1.** MR Τρισδιάστατη απεικόνιση μυός με το σύστημα OPTImouse της εταιρείας RS<sup>2</sup>D. Η εικόνα βρίσκεται στον διαδικτυακό ιστότοπο της σελίδας [http://rs2d.com.pagesperso-orange.fr/html/en/irm\\_optimouse\\_galerie.html#ad-image-1](http://rs2d.com.pagesperso-orange.fr/html/en/irm_optimouse_galerie.html#ad-image-1)

### 2.1.2 Απεικόνιση αξονικής τομογραφίας

Η απεικόνιση αξονικής τομογραφίας (Computed Tomography – CT) είναι μια κλασική μέθοδος απεικόνισης ανατομικών δομών. Είναι μια εδραιωμένη τεχνική απεικόνισης τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην προκλινική έρευνα προσφέροντας πολύ υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα με κύριο όμως περιορισμό την υψηλή δόση ακτινοβολίας των ακτίνων-Χ. Παρά ταύτα η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια μέθοδος μοριακής απεικόνισης με τη χρήση κατάλληλων σκιαγραφικών ουσιών. Αυτές οι ουσίες χαρακτηρίζονται από μεγάλο ατομικό αριθμού εξασθενώντας τις ακτίνες-Χ και τελικά αυξάνουν την αντίθεση στους μαλακούς ιστούς. Τα υλικά που ερευνώνται είναι ο χρυσός (Au), το βισμούθιο (Bi), το τιτάνιο (Ti) αλλά και άλλα ιωδιούχα σκιαγραφικά υλικά. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές όπου τα νανοσωματίδια χρυσού χρησιμοποιήθηκαν για την CT απεικόνιση καρκινικών δομών σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο<sup>27,28</sup>. Στην εργασία του Reuveni et al.<sup>29</sup> παρουσιάζεται η *in-vivo* X-ray απεικόνιση ενός μυός με στοχευμένα νανοσωματίδια χρυσού, μέσω των οποίων ήταν δυνατή η ανίχνευση ενός μικρού όγκου ο οποίος δεν ήταν ανιχνεύσιμος με τις άλλες μεθόδους (Σχήμα 2.2).

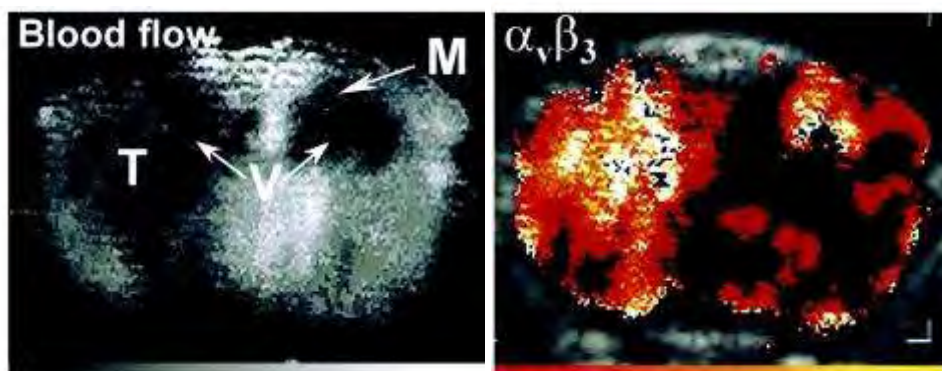


**Σχήμα 2.2.** In-vivo X-ray απεικόνιση ενός μυός πριν τα χορήγηση νανοσωματιδίων χρυσού (Α), μετά τη χορήγηση νανοσωματιδίων (Β) και μετά τη χορήγηση στοχευμένων νανοσωματιδίων (Γ) <sup>29</sup>

Οι δυνατότητες της αξονικής απεικόνισης στον τομέα της μοριακής απεικόνισης δεν έχουν ερευνηθεί ακόμα και είναι ένα ανοικτό πεδίο στην προκλινική έρευνα, αλλά παραμένει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη για την απεικόνιση ανατομικών δομών τόσο σε ανεξάρτητη λειτουργία όσο και στις συνδυαστικές λειτουργίες (PET/CT, SPECT/CT, MRI/CT).

### 2.1.3 Υπερηχοτομογραφία

Η υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για την απεικόνιση μορφολογικών δομών και η μοναδικότητά της έγκειται στην εφαρμογή της για διαγνωστικούς αλλά και θεραπευτικούς σκοπούς<sup>30,31</sup>. Η υπερηχοτομογραφία μπορεί να θεωρηθεί ως μια μέθοδος μοριακής απεικόνισης σε συνδυασμό με την εισαγωγή «μικροφουσαλλίδων» (microbubbles). Οι ηχοανακλαστικές αυτές ουσίες είναι συνήθως καλυμμένες με λιπίδια ή πολυμερή για τη βελτίωση της απεικονιστικής ευκρίνειας και ταυτόχρονα με πεπτίδια ή άλλες στοχευμένες ουσίες με στόχο την καταγραφή βιοχημικών διεργασιών<sup>32,33</sup>. Παράλληλα, στο εσωτερικό των μικροφουσαλλίδων εισάγεται φαρμακευτική ουσία, η οποία ελευθερώνεται στο όργανο-στόχο με υπέρηχους υψηλής έντασης. Η χρήση των μικροφουσαλλίδων αυξάνει κατά πολύ την αντίθεση της στοχευμένης προς απεικόνιση περιοχής. Ένα παράδειγμα εξέτασης υπέρηχου αυξημένης αντίθεσης παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.3 <sup>34</sup>, όπου η ενίσχυση του σήματος εντός των όγκων είναι έντονη σε σχέση με την χαμηλή ένταση του περιβάλλοντος μη νεοπλαστικού παρεγχύματος στον εγκέφαλο.



**Σχήμα 2.3.** Υπέρηχος αυξημένης αντίθεσης (Contrast Enhanced Ultrasound-CEU) σε αρουραίο 28 ημέρες μετά την εμφύτευση U87MG. Η αριστερή εικόνα απεικονίζει παραμετρικά στοιχεία διάχυσης (κορυφή), τις ανατομικές θέσεις όγκων (T), τις κοιλίες (V) καθώς και την περικοιλιακή μετάσταση (M). Στη δεξιά εικόνα παρατηρούμε την ενίσχυση του σήματος με τις μικροφουσαλλίδες <sup>34</sup>

Τα κύρια πλεονεκτήματα της υπερηχοτομογραφίας είναι το σχετικά χαμηλό κόστος, η εύκολη διαθεσιμότητα και η φορητότητα του εξοπλισμού, η καλή χρονική ανάλυση και η εξαιρετική ευαισθησία με τη χρήση των μικροφουσαλλίδων. Επιπλέον, δεν γίνεται χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας και θεωρείται ασφαλής εξέταση. Από την άλλη πλευρά όμως, ο υπέρηχος δεν μπορεί να απεικονίσει δομές που περιέχουν οστά ή αέρα και έχει περιορισμένο βάθος διείσδυσης. Επιπρόσθετα, ενώ οι μικροφουσαλλίδες αυξάνουν την ευαισθησία, πολλές φορές καταστρέφονται από τις υψηλές συχνότητες του υπέρηχου με αποτέλεσμα να καταστρέφεται η μοριακή στόχευση και απεικόνιση. Από όλες τις τεχνικές μοριακής απεικόνισης, η απεικόνιση υπέρηχων με μικροφουσαλλίδες είναι από τις πιο πρόσφατες τεχνικές και αναμένεται να εξελιχθεί τα επόμενα χρόνια και να αντιμετωπιστούν οι περιορισμοί της.

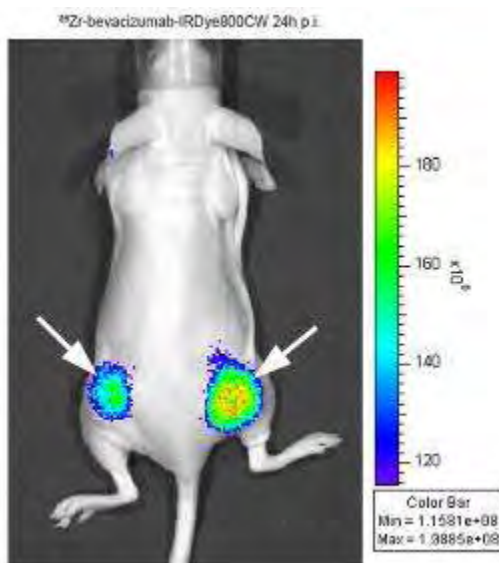
#### 2.1.4 Οπτική απεικόνιση

Η οπτικοποίηση των κυττάρων και των ιστών χρησιμοποιώντας το φως είναι μακρά η πιο κατατοπιστική και εύκολη προσέγγιση στη βασική έρευνα και την ιατρική διαγνωστική απεικόνιση. Από τη κατασκευή του πρώτου μικροσκοπίου το 1674 από τον Anton van Leeuwenhoek έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος<sup>35</sup>. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δυο δεκαετιών, η εισαγωγή της μικροσκοπίας φθορισμού έχει εξελίξει τον κλάδο της κυτταρικής βιολογίας. Η μικροσκοπία φθορισμού τυπικά περιλαμβάνει τη χρήση γενετικά τροποποιημένων ιχνηθετών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την οπτικοποίηση των μοριακών γεγονότων σε ζωντανά κύτταρα αλλά και σε *ex vivo* δείγματα ιστών σε πραγματικό χρόνο. Μέσω της μικροσκοπίας, οι ερευνητές ήταν σε θέση να παρατηρήσουν τις ενδοκυτταρικές αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών και άλλων γεγονότα σε επίπεδο μικρο-κλίμακας εντός ζώντων και άθικτων οργανισμών<sup>36–39</sup>.

Παράλληλα με τις εξελίξεις στην μικροσκοπία φθορισμού ζώντων κυττάρων, έχουν προκύψει τεχνικές οπτικής απεικόνισης μακροσκοπικών λεπτομερειών σε προκλινικό επίπεδο. Αυτές οι τεχνικές επιτρέπουν τη μη-επεμβατική και επαναλαμβανόμενη απεικόνιση ολόκληρου σώματος μικρών ζώων έχοντας αρκετά μεγάλο οπτικό πεδίο. Οι κύριες τεχνικές είναι ο φθορισμός και βιοφωταύγεια.

Ο απαραίτητος εξοπλισμός για τον οπτικό φθορισμό και τη βιοφωταύγεια είναι χαμηλού κόστους και εύκολης εγκατάστασης. Η ευαισθησία των οπτικών απεικονιστικών συστημάτων είναι πολύ υψηλή και δεδομένου ότι ανιχνεύουν φωτόνια χαμηλής ενέργειας θεωρούνται σχετικά ασφαλή. Από την άλλη όμως η ανίχνευση φωτονίων χαμηλής ενέργειας σημαίνει ότι το βάθος διείσδυσης είναι της τάξης μερικών εκατοστών και έτσι η μελέτη ιστών σε βαθύτερα επίπεδα μεγάλων ζώων ή ανθρώπων είναι πρακτικά αδύνατη εκτός και γίνεται χρήση ενδοσκοπίων. Στους μύες και στα μικρά πειραματόζωα το πρόβλημα της διείσδυσης δεν είναι μεγάλο και οι συνηθέστεροι ιχνηθέτες φθορισμού και βιοφωταύγειας μπορούν να απεικονίσουν εσωτερικά όργανα και δομές μικρών πειραματόζωων (όχι μεγαλύτερα από κουνέλι) καθιστώντας την οπτική απεικόνιση κατάλληλη μέθοδο προκλινικής έρευνας<sup>40,41</sup>.

Η ποσοτικοποίηση των παραγόμενων εικόνων οπτικής απεικόνισης δεν είναι απλή διαδικασία. Πρέπει να ληφθούν υπόψη οι μεταβολές στην εξασθένιση του φωτός στα διαφορετικά όργανα και ιστούς και επίσης να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της «επιφανειακής στάθμισης», κατά το οποίο οτιδήποτε βρίσκεται πιο κοντά στην επιφάνεια απεικονίζεται πιο φωτεινό. Είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι παραπάνω παράγοντες πριν την ανάλυση των δεδομένων και πριν την εξαγωγή οποιωνδήποτε συμπερασμάτων από μια μελέτη οπτικής απεικόνισης. Ένα παράδειγμα οπτικής απεικόνισης παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.4. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ποσοτική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη κλασσική μέθοδο της βιοκατανομής ενώ είχε προηγηθεί η οπτική απεικόνιση για την επιβεβαίωση της επιλεκτικής επισήμανσης των όγκων<sup>42</sup>.



**Σχήμα 2.4.** Οπτική απεικόνιση μύος με κακοήθεια (<sup>89</sup>Zr-bevacizumab-IRDye800CW) <sup>42</sup>

### 2.1.5 Ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση

Η ραδιοϊσοτοπική απεικόνιση περιλαμβάνει την τεχνική της Υπολογιστικής Τομογραφίας Μονοφωτονιακής Εκπομπής (SPECT) και της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET). Οι τεχνικές SPECT και PET είναι τεχνικές μοριακής απεικόνισης που βασίζονται σε ραδιονουκλίδια και επιτρέπουν την αξιολόγηση των βιοχημικών αλλαγών και των επιπέδων των μοριακών στόχων μέσα σε ζωντανούς οργανισμούς. Και οι δυο τεχνικές δεν περιορίζονται από το βάθος διείσδυσης όπως άλλες τεχνικές μοριακής απεικόνισης, με αποτέλεσμα την απεικόνιση ολόκληρου σώματος



και των εσωτερικών δομών με υψηλή ευαισθησία. Επίσης, η συγκέντρωση του ιχνηθέτη σε επίπεδο μορίου είναι μικρότερη σε σχέση με τις άλλες τεχνικές μοριακής απεικόνισης με αποτέλεσμα να μην μεταβάλλονται οι ιδιότητες των ιστών/στόχων.

Οι δυο τεχνικές διαχωρίζονται κυρίως από την ενέργεια ανίχνευσης. Ενώ με τη SPECT τεχνική απεικονίζονται φωτόνια μονής ενέργειας εύρους 81keV ως 364keV αναλόγως του ραδιοϊσοτόπου που ενδείκνυται για την απεικόνιση διαφόρων οργάνων, με την PET τεχνική ανιχνεύονται αντιδιαμετρικά φωτόνια ενέργειας 511keV ανεξαρτήτως ραδιοϊσοτόπου<sup>43</sup>.

Η PET είναι η πλέον διαδεδομένη κλινική εξέταση γιατί προσφέρει καταγραφή ποσοτικών δεδομένων σε οποιοδήποτε βάθος ιστών, παρέχοντας χρήσιμες πληροφορίες για ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών ή βιολογικών στόχων. Οι κύριες κλινικές κατηγορίες για τις οποίες συνιστάται η PET εξέταση είναι η διάγνωση και η διαχείριση της νόσου του καρκίνου σε διάφορα όργανα, η κατηγοριοποίηση της κακοήθειας και ο διαχωρισμός καλοθελών από κακοθελών, η καρδιολογία και η νευρολογία.

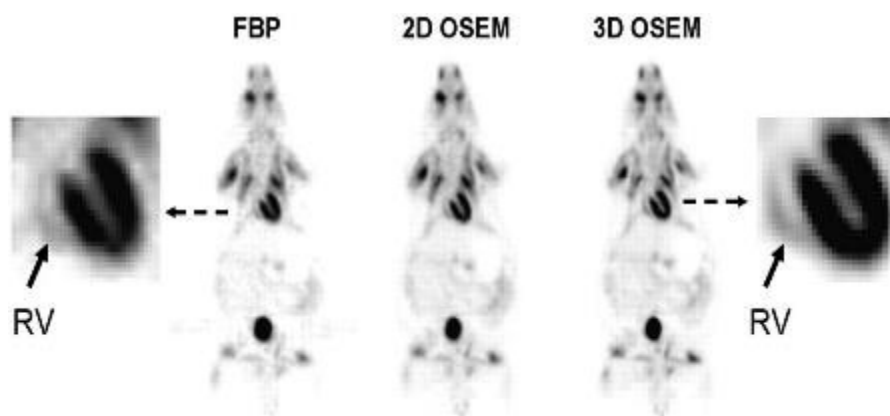
Η PET εξέταση ενδείκνυται κυρίως για την ανίχνευση καρκινικών όγκων λόγω της χρήσης του ραδιοφαρμάκου 18-φθόριο-2-δεοξυγλυκόζη ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ), του οποίου το βασικό συστατικό είναι η γλυκόζη-κύρια τροφή των κυττάρων<sup>44</sup>. Οι μεταβολικές ανάγκες των καρκινικών κυττάρων είναι αυξημένες σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα, η συγκέντρωση του  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  σε αυτά είναι σημαντικά υψηλότερη και γι' αυτό το λόγο είναι ένας αποτελεσματικός ιχνηθέτης για την απεικόνιση κάποιας μορφής κακοήθειας στον οργανισμό. Άλλα ισότοπα που χρησιμοποιούνται για PET απεικόνιση εκτός από το φθόριο  $^{18}\text{F}$  ( $t_{1/2}=109.8\text{min}$ ) είναι ο χαλκός  $^{64}\text{Cu}$  ( $t_{1/2}=12.7\text{h}$ ), το βρώμιο  $^{76}\text{Br}$  ( $t_{1/2}=16.2\text{h}$ ), ο άνθρακας  $^{11}\text{C}$  ( $t_{1/2}=20.3\text{min}$ ), το άζωτο  $^{13}\text{N}$  ( $t_{1/2}=10\text{min}$ ) και το οξυγόνο  $^{15}\text{O}$  ( $t_{1/2}=2.04\text{min}$ )<sup>45</sup>.

Τα βραχύβια ισότοπα είναι πιο ασφαλή για τον άνθρωπο καθώς μετά το πέρας της εξέτασης αποβάλλονται από τον οργανισμό σε μικρό χρονικό διάστημα, αλλά αντίθετα δεν ενδείκνυνται ως ισότοπα για θεραπευτικά ραδιοφάρμακα. Επιπρόσθετα, η προκλινική έρευνα βιολογικών διεργασιών πολλές φορές απαιτεί την παρακολούθηση του ραδιοφαρμάκου εντός του οργανισμού για περισσότερο από 24 ώρες και κατά συνέπεια ισότοπα με μικρό χρόνο ημιζωής δεν θα μπορούσαν να ανιχνευθούν από τα εξειδικευμένα PET συστήματα. Το σημαντικότερο όμως πλεονέκτημα των ισωτόπων που χρησιμοποιούνται στην PET απεικόνιση, όπως το φθόριο, ο άνθρακας, το άζωτο και το οξυγόνο, είναι το γεγονός ότι συναντώνται στα περισσότερα ενεργά βιολογικά συστατικά. Έτσι, τα συγκεκριμένα άτομα μπορούν να αντικατασταθούν με τα αντίστοιχα άτομα του ισωτόπου και να δημιουργηθούν, όπως για παράδειγμα, ένα άτομο C-11 να αντικατασταθεί με ένα σταθερό άτομο C-12. Το αποτέλεσμα αυτής της αντικατάστασης είναι η ραδιοεπισήμανση οποιοδήποτε μορίου βιολογικής σημασίας χωρίς να μεταβληθεί η βιολογική του λειτουργία<sup>46</sup>.

Η συμβολή της PET απεικόνισης στην προκλινική έρευνα είναι πολύ σημαντική και συνεχώς αυξάνεται με την ανάπτυξη της τεχνολογίας των απεικονιστικών συστημάτων, τόσο σε επίπεδο τεχνικών χαρακτηριστικών όσο σε επίπεδο ανακατασκευής των εικόνων. Τα νέα εξειδικευμένα PET συστήματα για την απεικόνιση μυών ή και μεγαλύτερη τρωκτικών έχουν χωρική διακριτική



ικανότητα  $\sim 1 - 2\text{mm}$  και ευαισθησία  $\sim 10^{-11}-10^{-12}\text{M}$  ή ποσοστιαία ευαισθησία  $\sim 2 - 10\%$  <sup>47,48</sup>. Το Σχήμα 2.5 έχει δημοσιευθεί στην εργασία του Wang et al<sup>49</sup> για την αξιολόγηση του δικέφαλου PET συστήματος eXplore VISTA της εταιρίας GE Healthcare, όπου απεικονίζεται η δεξιά κοιλία ενός μυός. Το αναφερθέν σύστημα το οποίο είναι εξειδικευμένο για απεικόνιση τρωκτικών μπορεί να παράγει εικόνες εσωτερικών δομών χαμηλής αντίθεσης με υψηλή ποιότητα ανάλυσης και ευκρίνεια, όπως προκύπτει από την αναλυτική αξιολόγησή του.



**Σχήμα 2.5.** Απεικόνιση ενός μυός (26 gr, 11.1MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG) με τρεις διαφορετικούς τρόπους ανακατασκευής FORE/FBP, FORE/2D OSEM, 3D OSEM <sup>49</sup>

Το κυριότερο ισότοπο που χρησιμοποιείται στη SPECT απεικόνιση είναι το  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  με χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) 6h. Άλλα ισότοπα που χρησιμοποιούνται είναι το  $^{123}\text{I}$  ( $t_{1/2}=13.3\text{h}$ ) και το  $^{111}\text{In}$  ( $t_{1/2}=2.8\text{days}$ ). Το χαρακτηριστικό των ισότοπων που χρησιμοποιούνται στην SPECT απεικόνιση είναι ότι το καθένα εκπέμπει σε διαφορετική ενέργεια με αποτέλεσμα να μπορούν να απεικονιστούν ταυτόχρονα διαφορετικές διεργασίες με την εφαρμογή κατάλληλου ενεργειακού παραθύρου. Επίσης, λόγω του υψηλού χρόνου ημιζωής των ισότοπων είναι κατάλληλα για την παραγωγή συνδυαστικών διαγνωστικών και θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων, όπως το  $^{131}\text{I}$  για την απεικόνιση και θεραπεία κακοηθειών του θυροειδή αδένος.

## 2.2 Εξειδικευμένες εφαρμογές ραδιοϊσοτοπικής μοριακής απεικόνισης

### 2.2.1 Απεικόνιση πειραματόζων

Τα μοντέλα ζώων είναι αναντικατάστατα στην γενετική έρευνα, την (παθο)φυσιολογία και την ανάπτυξη (ραδιο)φαρμακευτικών σκευασμάτων<sup>50</sup>. Χρησιμοποιούνται κυρίως μικρά θηλαστικά λόγω του γρήγορου ρυθμού αναπαραγωγής και λόγω της απαίτησης μικρού χώρου φύλαξης για μεγάλο αριθμό πειραματόζων. Ένα ακόμα σημαντικό πλεονέκτημα των μικρών πειραματόζων είναι η γενετικά ελεγχόμενη μεταβολή των κυττάρων τους, γεγονός που οδήγησε στην στοχευμένη έρευνα<sup>51,52</sup>. Ο κλασικός τρόπος στοχευμένης έρευνας για την ανίχνευση των (παθο)φυσιολογικών διεργασιών ή ανάπτυξης νέων (ραδιο)φαρμάκων διεξάγεται με τη μέθοδο της βιοκατανομής και της μέτρησης των ιστών ή της ραδιογραφίας<sup>53</sup>.

Αν και η βιοκατανομή προσφέρει υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα και ποσοτική ανάλυση της συγκέντρωσης των βιομορίων λόγω της αφαίρεσης και της άμεσης μέτρησης επιλεγμένων

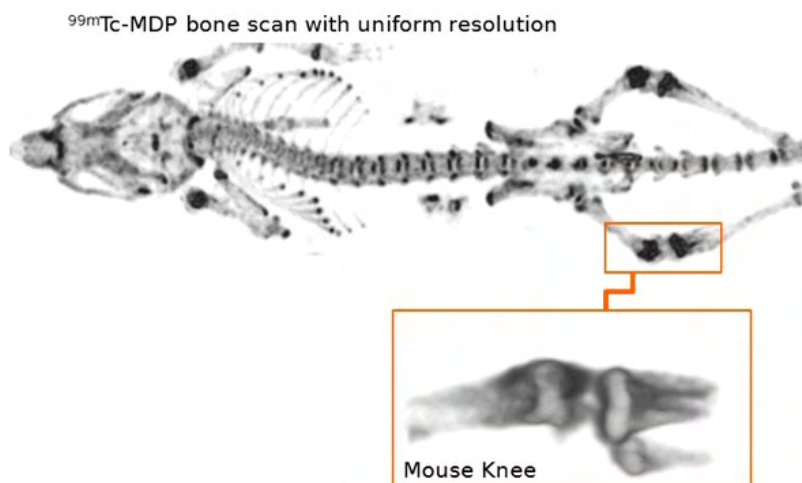
οργάνων, από την άλλη πλευρά έχει σημαντικά πλεονεκτήματα. Η μέθοδος της βιοκατανομής απαιτεί μεγάλο αριθμό πειραματόζων προς θανάτωση, είναι αδύνατη η παρακολούθηση της υγείας του ίδιου πειραματόζωου ή η επιλογή πολλαπλών δειγμάτων από το ίδιο πειραματόζωο. Επιπρόσθετα, οι κανόνες βιοηθικής γίνονται όλο και πιο αυστηροί καθώς και ο χρόνος που απαιτείται και το υψηλό κόστος για μεγάλο αριθμό βιοκατανομών, προτρέπουν τους ερευνητές να χρησιμοποιούν εναλλακτικές μεθόδους με περιορισμένο αριθμό πειραματόζων<sup>54</sup>.

Οι μέθοδοι της πυρηνικής ιατρικής, PET και SPECT<sup>52,55</sup>, προσφέρουν έναν εναλλακτικό μη-επεμβατικό τρόπο παρακολούθησης των βιολογικών διεργασιών σε ζωντανούς οργανισμούς. Τα κύρια πλεονεκτήματα είναι οι επαναλαμβανόμενες μελέτες στο ίδιο πειραματόζωο, πριν και μετά τη χορήγηση του πειραματικού σκευάσματος, ο έλεγχος των διαδικασιών σε κάθε πειραματόζωο ανεξάρτητα και ο μειωμένος αριθμός πειραματόζων που απαιτούνται για κάθε είδους μελέτη<sup>56,57</sup>. Λόγω του μεγέθους των πειραματόζων, πρέπει να αντιμετωπιστούν προβλήματα τεχνικής φύσεως για τη σωστή απεικόνισή τους. Οι εξειδικευμένοι ανιχνευτές πρέπει να έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά για να μπορούν να απεικονίσουν δείγματα δέκα φορές μικρότερα σε μέγεθος σε σχέση με τον άνθρωπο. Ο σηματοθορυβικός λόγος απαιτείται να είναι υψηλός όπως και η χωρική διακριτική ικανότητα έτσι ώστε ο χρόνος απεικόνισης να είναι όσο το δυνατόν πιο σύντομος. Συνεπώς, για να είναι οι απεικονιστικές μελέτες σε πειραματόζωα ισοδύναμες με τις απεικονιστικές μελέτες σε ανθρώπους, η χωρική διακριτική ικανότητα των εξειδικευμένων ανιχνευτών πρέπει να είναι περίπου 10 φορές καλύτερη σε σχέση με τα κλινικά συστήματα. Αντίστοιχη συμπεριφορά απαιτείται και για την ευαισθησία των προκλινικών συστημάτων.

Γενικά, οι γ - κάμερες για SPECT εφαρμογές εμφανίζουν περίπου 50-100 φορές χαμηλότερη ευαισθησία και 3-4 φορές χαμηλότερη χωρική διακριτική ικανότητα σε σχέση τους ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στις PET εφαρμογές. Επίσης, οι SPECT ανιχνευτές υπολείπονται της χρονικής διακριτικής ικανότητας και του ελάχιστου αριθμού καταγραφής φωτονίων. Αυτό σημαίνει ότι οι συγκεκριμένοι ανιχνευτές δεν ανταποκρίνονται άμεσα στις φυσιολογικές διεργασίες του οργανισμού (κινητική μελέτη). Παρόλα αυτά, η χρήση των PET ανιχνευτών περιορίζεται στην πράξη λόγω του αυξημένου κόστους εξοπλισμού που απαιτείται. Για τη χρήση ισοτόπων με μικρό χρόνο ημιζωής όπως το <sup>15</sup>O ή το <sup>13</sup>N, είναι απαραίτητη προϋπόθεση η ύπαρξη κυκλοτρονίου εντός του χώρου διεξαγωγής της έρευνας. Εναλλακτικά, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ισότοπο <sup>18</sup>F μπορεί να αποκτηθεί από κοντινά κυκλοτρόνια ή ραδιοφαρμακοβιομηχανίες. Για την ολοκλήρωση της σύνθεσης του <sup>18</sup>F σε συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο, όπως το <sup>18</sup>F-FDG, απαιτείται κατάλληλα εξοπλισμένο τμήμα ραδιοφαρμακολογίας και ραδιοχημείας<sup>58,59</sup>. Από την άλλη πλευρά, οι SPECT ανιχνευτές είναι διαθέσιμοι σε μεγαλύτερο εύρος, οι ραδιοιχνηθέτες έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής επιτρέποντας την κινητική του μοντέλου για μεγαλύτερη χρονική περίοδο αλλά παράγονται και πιο εύκολα.

Η χωρική διακριτική ικανότητα των εξειδικευμένων SPECT ανιχνευτών μπορεί να βελτιωθεί ακόμα περαιτέρω (<1mm) με την αντικατάσταση των κατευθυντήρων παράλληλων οπών με κατευθυντήρες μονής οπής (pinhole collimator)<sup>60</sup>. Το μειονέκτημα των κατευθυντήρων μονής οπής είναι η μη-ομοιόμορφη ευαισθησία στο οπτικό πεδίο με αποτέλεσμα είτε την αύξηση της ενεργότητας των ραδιοιχνηθετών είτε την αύξηση του απεικονιστικού χρόνου. Οι κατευθυντήρες οπής χρησιμοποιούνται κυρίως για την απεικόνιση μικρών οργάνων ή μικρών ζώων. Για την πλήρη μελέτη του κινητικού μοντέλου του ραδιονουκλεϊδίου και την ποσοτική ανάλυση της

συγκέντρωσης στα διάφορα όργανα, χρησιμοποιούνται κατευθυντήρες παράλληλων οπών υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας ή γενικού σκοπού. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί συστήματα με κατευθυντήρες πολλών οπών (multi-pinhole collimator), οι οποίοι προσφέρουν καλή ευαισθησία σε όλο το ωφέλιμο πεδίο απεικόνισης χωρίς να μειώνουν τη χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος<sup>61,62</sup>.



**Σχήμα 2.6.** Ολόσωμη σπινθηρογραφία μύος με  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP για την απεικόνιση των οστών (U-SPECT, MILabs B.V.). Η εικόνα είναι δημοσιευμένη στην ηλεκτρονική σελίδα της εταιρίας (<http://www.milabs.com/gallery/#PreclinicalGallery>).

### 2.2.2 Σπινθηρομαστογραφία

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνά διαγνωσμένη μορφή καρκίνου αλλά και από τις βασικές αιτίες θανάτου στις γυναίκες παγκοσμίως, σύμφωνα με τα διεθνή στατιστικά στοιχεία του 2011<sup>63</sup>. Η αναγκαιότητα για πρόωρη και ακριβή διάγνωση είναι επιβεβλημένη για τη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας της νόσου. Αν και η διαγνωστική πληροφορία της σπινθηρογραφίας είναι σημαντική σε σχέση με την κλασική μαστογραφία, οι συμβατικές γ-κάμερες δεν συντελούν προς αυτή την κατεύθυνση καθώς η ευαισθησία τους για όγκους μικρότερους του 1cm και για όγκους κοντά στην περιοχή του θώρακα είναι ιδιαίτερα χαμηλή<sup>64,65</sup>. Οι εξειδικευμένες κάμερες σπινθηρομαστογραφίας έχουν βελτιωμένη ευαισθησία και χωρική διακριτική ικανότητα σε σχέση με τις συμβατικές γ-κάμερες, καθώς ελαχιστοποιείται η απόσταση μαστού-ανιχνευτή και επιτρέπεται ελαφριά συμπίεση του μαστού. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας από τα γειτονικά όργανα και αυξάνεται ο σηματοθορυβικός λόγος των απεικονιζόμενων δομών ως προς το υπόβαθρο (SNR).

Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν παρουσιάσει την ανάπτυξη εξειδικευμένων γ-καμερών που βασίζονται σε χωρικά ευαίσθητους φωτοπολλαπλασιαστές (Position Sensitive Photomultiplier Tubes-PSPMTs) και διακριτοποιημένους σπινθηριστές για προκλινικές εφαρμογές αλλά και για απεικόνιση μικρών οργάνων<sup>66-70</sup>. Η χωρική διακριτική ικανότητα αυτών των συστημάτων εξαρτάται κυρίως από τις διαστάσεις των κυψελίδων των σπινθηριστών και η ευαισθησία τους από τα χαρακτηριστικά του κατευθυντήρα. Συνήθως χρησιμοποιούνται κατευθυντήρες παράλληλων οπών γενικού σκοπού ή υψηλής ευαισθησίας έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ο καλύτερος συμβιβασμός μεταξύ χωρικής διακριτικής ικανότητας και ευαισθησίας του συστήματος.

Οι δυνατότητες αυτής της τεχνικής αναπτύχθηκαν κυρίως στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και οδήγησαν στην κατασκευή του 1<sup>ου</sup> εμπορικά διαθέσιμου συστήματος<sup>71</sup>. Εκτός από την σπινθηρομαστογραφία, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στον τομέα της μαστογραφίας εκπεμπόμενων ποζιτρονίων (Positron Emission Mammography-PEM) με συστήματα αντίστοιχης τεχνολογίας<sup>72</sup>. Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί κάποια πρωτότυπα συστήματα ταυτόχρονης απεικόνισης με τη μέθοδο της σπινθηρομαστογραφίας και των ακτίνων-Χ (SPEM/X-ray) ή και PEM/X-ray<sup>73-75</sup>. Σε όλες τις περιπτώσεις ο βασικός ανιχνευτής των συστημάτων βασίζεται στους χωρικά ευαίσθητους φωτοπολλαπλασιαστές και σε διακριτοποιημένους κρυστάλλους και η γεωμετρία των συστημάτων και η επιλογή των υλικών βελτιστοποιούνται αναλόγως την κλινική εφαρμογή.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις έχουν δείξει ότι το βασικό πλεονέκτημα των εξειδικευμένων γ-καμερών με εφαρμογή στην σπινθηρομαστογραφία είναι η ανίχνευση μικρών όγκων με διάμετρο μικρότερη του ενός εκατοστού ακόμα και σε μαστούς με πυκνή δομή λόγω της ελαφριάς συμπίεσης του μαστού. Η ψηφιακή μαστογραφία, αν και θεωρείται από τις αποτελεσματικότερες μεθόδους ελέγχου του μαστού, πολλές αποτυγχάνει να απεικονίσει αλλοιώσεις σε πυκνούς ιστούς όπως παρουσιάζεται στην εργασία του Ch. Schmidt<sup>76</sup>. Η σπινθηρομαστογραφία με εξειδικευμένα συστήματα έχει προσφέρει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την ευαισθησία και την προσδιοριστικότητα (specificity)<sup>71,77</sup>. Επιπρόσθετα, θεωρείται ως ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για βελτιστοποιημένη βιοψία, καθώς η ραδιοκαθοδηγούμενη βιοψία επισημαίνει τα πιο θερμά σημεία όγκων και αποφεύγεται η λήψη δείγματος από λάθος σημείο<sup>78,79</sup>.



Courtesy of Mayo Clinic

**Σχήμα 2.7.** Α. Ψηφιακή μαστογραφία με αρνητικά ευρήματα, Β. Σπινθηρομαστογραφία με εξειδικευμένη γ-κάμερα BSGI και η απεικόνιση όγκου σε βάθος 1.9 cm. (<http://densebreast-info.org/MolecularImaging.aspx>)

Από την άλλη μεριά όμως, οι κλινικές μελέτες είναι αρκετά περιορισμένες λόγω πρακτικών δυσκολιών. Αναφορικά για να ολοκληρωθεί μια κλινική μελέτη πρέπει να γίνει απεικόνιση του ασθενούς με την κλασσική μαστογραφία και την σπινθηρομαστογραφία, σπινθηρομαστογραφία με εξειδικευμένα συστήματα, βιοψία και τέλος σύγκριση όλων των μεθόδων. Η συγκεκριμένη διαδικασία αυξάνει τον χρόνο εξέτασης και ταυτόχρονα επηρεάζεται αρνητικά ο ασθενής. Επίσης, είναι σημαντικό να βρεθεί ο βέλτιστος χρόνος απεικόνισης για τα δυο συστήματα έτσι ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα. Η διερεύνηση του κατάλληλου πληθυσμού για την κλινική μελέτη δεν είναι πάντα εφικτή στην κλινική καθημερινότητα καθώς απαιτεί τη συνεργασία ογκολόγων, φυσικών και τεχνολόγων. Τέλος, η εισαγωγή ενός νέου συστήματος και μεθόδου στο κλινικό περιβάλλον απαιτεί την αποδοχή των τελικών χρηστών, την καθιέρωση νέων πρωτοκόλλων και διαδικασιών όπως και την κατάλληλη εκπαίδευση του προσωπικού για το σωστό χειρισμό του εξοπλισμού.

Για τους παραπάνω λόγους πολλές ομάδες χρησιμοποιούν απλά ή και πιο σύνθετα ομοιώματα για την αξιολόγηση και τη βελτιστοποίηση των εξειδικευμένων συστημάτων<sup>80,81</sup>. Πολλές μελέτες βασίζονται σε προσομοιώσεις Monte Carlo για τη μοντελοποίηση σύνθετων γεωμετριών που δεν μπορούν να αναπαραχθούν πειραματικά<sup>82</sup>. Τέλος, εκτός από την προσομοίωση γεωμετριών, η προσομοίωση ανθρωπόμορφων ομοιωμάτων<sup>83</sup> προσφέρει ρεαλιστικά αποτελέσματα βασισμένα σε πραγματικές συνθήκες.

### 2.2.3 Απεικόνιση λεμφαδένων

Στις περιπτώσεις διάγνωσης καρκίνου του μαστού είναι αναγκαία η εξέταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων για την ανίχνευση της νεοπλασματικής τους διήθησης. Η πληροφορία αυτή είναι πολύ σημαντική για την σταδιοποίηση της ασθένειας, την πρόγνωση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Στο παρελθόν γινόταν προληπτικά καθαρισμός του λεμφικού συστήματος, δηλαδή αφαίρεση των λεμφαδένων χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί η διήθησή τους, αλλά αυτή η αντιμετώπιση ήταν επώδυνη για την ασθενή. Από αρκετών ετών, γίνεται προσπάθεια προεγχειρητικού προσδιορισμού της παρουσίας ή όχι μεταστάσεων στους μασχαλιαίους λεμφαδένες χωρίς να είναι αναγκαία η χειρουργική τους αφαίρεση, ώστε να αποφευχθούν οι επιπλοκές μίας μη απαραίτητης επέμβασης.

Ο λεμφαδένας φρουρός (Λ.Φ.) είναι ο πρώτος μασχαλιαίος λεμφαδένας που δέχεται απευθείας λέμφο (υγρό του σώματος) από τον όγκο του μαστού και αντιστοιχεί στον πρώτο σταθμό λεμφαδενικής εξάπλωσης του καρκίνου<sup>84,85</sup>. Η βιοψία του Λ.Φ. είναι η μέθοδος που ακολουθείται για την επιλεκτική και συστηματική αφαίρεση των λεμφαδένων<sup>86-90</sup>. Η χαρτογράφηση των λεμφαδένων<sup>91</sup> είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της μεταστατικής κατάστασης πρόωρων διαγνωσμένων όγκων στο μαστό με μη-επεμβατικό τρόπο και τον καθορισμό της θεραπευτικής διαδικασίας. Η αναγνώριση και απομάκρυνση των διογκωμένων λεμφαδένων πραγματοποιείται κυρίως επεμβατικά με τη χρήση μπλε χρωστικής ουσίας και ραδιοιχνηθετών. Γενικά, τα ραδιοφάρμακα δεν περιέχουν χρωστικές, αλλά όταν συνδυάζονται η διαγνωστική ικανότητα αυξάνεται. Η ακρίβεια της διάγνωσης μεγιστοποιείται κατά τον συνδυασμό χρωστικού, ισotόπου και βιοψίας<sup>92-95</sup>. Επιπρόσθετα, η διενέργεια ενός προ-εγχειρητικού λεμφοσπινθηρογραφήματος βοηθάει πολύ τον χειρουργό ιατρό για τον εντοπισμό της τοποθεσίας του Λ.Φ.<sup>96</sup>. Στο χειρουργικό θέατρο χρησιμοποιούνται διεγχειρητικοί ακουστικοί ανιχνευτές για

την ανίχνευση του Λ.Φ., οι οποίοι παράγουν ένα ακουστικό σήμα ανάλογο της ποσότητας της ραδιενέργειας στο συγκεκριμένο σημείο<sup>90,97,98</sup>. Αυτή η διαδικασία δύναται να βελτιωθεί με την αντικατάσταση των ακουστικών διεγχειρητικών ανιχνευτών με αντίστοιχους απεικονιστικούς ανιχνευτές (imaging γ-probes).

Αρκετές ομάδες έχουν αναπτύξει εξειδικευμένα συστήματα κατάλληλα για την απεικόνιση του Λ.Φ.<sup>99-104</sup>. Οι περισσότερες ομάδες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη συστημάτων υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας<sup>100-104</sup>, μια ομάδα έχει αναπτύξει ένα σύστημα υψηλής ευαισθησίας, το λεγόμενο Intra-operative High Gamma Camera-IHGC<sup>105</sup> και έχει δημοσιευθεί ένα άλλο σύστημα (CarollReS), το οποίο συμβιβάζει αυτές τις δυο παραμέτρους<sup>106,107</sup> με προτεραιότητα στην ευαισθησία. Η πρώτη προσέγγιση αποσκοπεί στην ακριβέστερη ανίχνευση της θέσης του λεμφαδένα φρουρού σε σχέση με τα υπόλοιπα συμβατικά συστήματα. Το IHGC σύστημα δεν προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια από ότι οι ακουστικοί ανιχνευτές, αλλά το μεγαλύτερο πεδίο του ανιχνευτή διευκολύνει την γρηγορότερη απεικόνιση της περιοχής ενδιαφέροντος. Ο συνδυασμός της υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας με υψηλή ευαισθησία είναι η καλύτερη δυνατή λύση για την χαρτογράφηση των λεμφαδένων, αλλά κατασκευαστικά αποτελεί μια πρόκληση καθώς οι δυο παράμετροι δρουν αντιστρόφως ανάλογα. Τέλος, αυτή η μέθοδος προσφέρει τη δυνατότητα πολύ μικρών χρόνων απεικόνισης (μερικά δευτερόλεπτα) ή τη δυνατότητα χορήγησης μειωμένης δόσης ραδιοανιχνευτών.

Το 1994 αναπτύχθηκαν οι πρώτοι μη-απεικονιστικοί διεγχειρητικοί PET ανιχνευτές από τον Daghighian<sup>108</sup>. Η PET τεχνική είναι σαφώς ανώτερη ως προς την χωρική διακριτική ικανότητα και την ευαισθησία σε σχέση με τους προαναφερθέντες γ-ανιχνευτές εφόσον δεν χρησιμοποιείται κατευθυντήρας. Τα τελευταία έχουν αναπτυχθεί διεγχειρητικοί PET ανιχνευτές από διάφορες ομάδες<sup>109,110</sup>, οι οποίοι συνδυάζονται με έναν δεύτερο ανιχνευτή, επιτραπέζιο ή δακτύλιο, για την ανίχνευση γεγονότων σύμπτωσης. Αυτή η προσέγγιση όμως έχει κάποιους περιορισμούς όπως η διαθεσιμότητα, το κόστος και το μεγάλο μέγεθος για την τοποθέτησή του εντός του χειρουργικού θεάτρου.

Η αξία της μοριακής απεικόνισης για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι αναγνωρισμένη. Παρά ταύτα, η επιτυχημένη εφαρμογή της στην κλινική πράξη δεν εξαρτάται μόνο από τα κατασκευαστικά χαρακτηριστικά αλλά και από την ευκολία χρήσης και εκμετάλλευση των υπάρχοντων μεθόδων. Για αυτούς τους λόγους είναι πιθανό οι εξειδικευμένοι απεικονιστικοί γ-ανιχνευτές (imaging γ-probes) σε συνδυασμό με τη χρήση των υπάρχοντων SPECT ραδιοφαρμάκων να μπορούν να χρησιμοποιηθούν την κλινική πράξη και να καθιερωθούν για την διεγχειρητική εντόπιση όγκων και λεμφαδένων. Μέχρι σήμερα υπάρχουν 4 εμπορικά διαθέσιμα imaging γ-probes, το IP Guardian II<sup>111,112</sup> από την εταιρία Li-Tech SpA, η Sentinela<sup>67</sup> από την Oncovision, η GammaCAM/OR<sup>113</sup> από την Gamma Medica Inc και το eZSCOPE<sup>114</sup> από την Anzai Medica.

## Κεφάλαιο 3 Χωρικά ευαίσθητοι φωτοπολλαπλασιαστές

### 3.1 Εισαγωγή

Τα εξειδικευμένα συστήματα που αναπτύσσονται για τις εφαρμογές πυρηνικής μοριακής απεικόνισης βασίζονται σε PSPMTs, όπως και όλα τα συστήματα που παρουσιάζονται σε αυτή τη διδακτορική διατριβή. Αυτό το κεφάλαιο περιλαμβάνει μια σύντομη ιστορική αναδρομή των PSPMTs και όλα τα χαρακτηριστικά των επιμέρους τμημάτων τους.

Τα όρια και οι χαμηλές επιδόσεις της κλασικής  $\gamma$  - κάμερας που βασίζεται στη χρήση μεγάλου αριθμού συμβατικών φωτοπολλαπλασιαστών και ομογενούς κρυστάλλου, οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων  $\gamma$  - καμερών, οι οποίες διακρίνονται κυρίως σε τρεις κατηγορίες:

- α. ημιαγώγιμοι ανιχνευτές, όπως Ge, CdTe ή CdZnTe, όπου η γάμμα ακτινοβολία αλληλοεπιδρά απευθείας με χωρικά ευαίσθητο ανιχνευτή στερεάς κατάστασης, μετατρέπόμενη σε φορτίο,
- β. ανιχνευτές στερεάς κατάστασης (φωτοπολλαπλασιαστές πυριτίου – Silicon Photomultipliers (SiPMs)) συζευγμένοι με σπινθηριστές και
- γ. PSPMTs συζευγμένοι με σπινθηριστές.

Την τελευταία πενταετία παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και οι ψηφιακοί ανιχνευτές στερεάς κατάστασης (digital SiPMs), οι οποίοι ακολουθούν την ίδια φυσική με τους αναλογικούς ανιχνευτές στερεάς κατάστασης και διαφοροποιούνται στη διαδικασία μετατροπής του ηλεκτρικού σήματος σε πληροφορία θέσης<sup>115–118</sup>.

### 3.2 Δομή $\gamma$ - κάμερας

Η  $\gamma$  - κάμερα είναι η ανιχνευτική διάταξη με την οποία πραγματοποιείται η *in-vivo* απεικόνιση της κατανομής του ραδιοφαρμάκου στον εξεταζόμενο. Η πρώτη  $\gamma$  - κάμερα περιγράφηκε από τον H.O. Anger το 1958<sup>119</sup>. Η δομή της  $\gamma$  - κεφαλής αποτελείται από τα εξής στοιχεία:

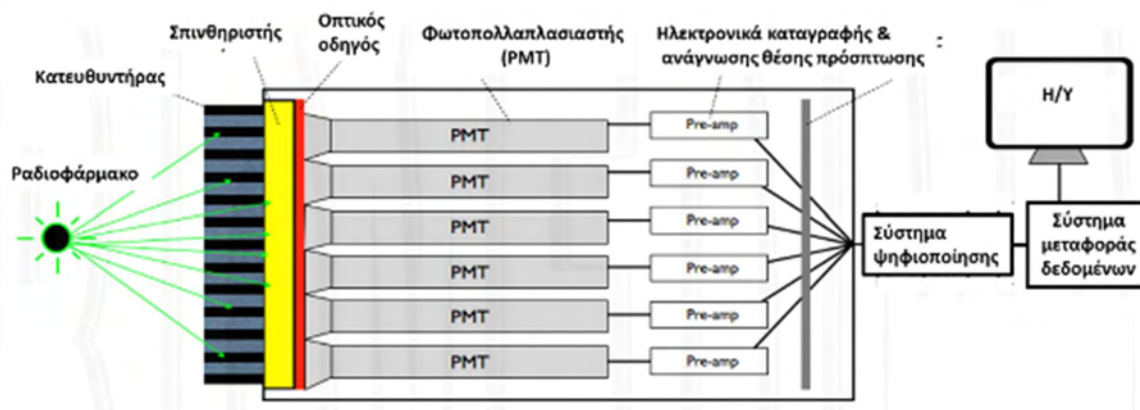
- Κατευθυντήρας
- Σπινθηριστής
- Φωτοπολλαπλασιαστής (PMT) / Συστοιχία PMTs
- Ηλεκτρονικά συστήματα καταγραφής και ανάγνωσης θέσης πρόσπτωσης
- Θωράκιση

Πέραν της κεφαλής της  $\gamma$  - κάμερας, υπήρχαν ηλεκτρονικά συστήματα ανάλυσης των παλμών της κεφαλής, ψηφιοποίησής τους και μεταφορά τους στον Η/Υ για τη δημιουργία της τελικής εικόνας (Σχήμα 3.1).

Η αρχή λειτουργίας της  $\gamma$  - κάμερας συνοψίζεται στις κάτωθι διεργασίες: η εκπεμπόμενη ακτινοβολία από το προς εξέταση αντικείμενο μέσω του κατευθυντήρα οδηγείται στον σπινθηριστή. Ο κατευθυντήρας καθορίζει τη διεύθυνση των ακτίνων  $\gamma$  που θα γίνουν αποδεκτές προς ανίχνευση, σχηματίζοντας μια προβαλλόμενη εικόνα της κατανομής των φωτονίων στην επιφάνεια του σπινθηριστή. Στον σπινθηριστή απορροφώνται τα φωτόνια και παράγονται σπινθηρισμοί (ορατό φως) στο σημείο απορρόφησης. Η φωτοκάθοδος του PMT βρίσκεται σε



οπτική επαφή με τον σπινθηριστή μέσω οπτικού οδηγού (light guide). Ο κάθε PMT παράγει έναν ηλεκτρικό παλμό ανάλογο της έντασης του φωτός που διεγείρει την φωτοκάθοδο. Τα ηλεκτρονικά καταγραφής και ανάγνωσης δίνουν τις συντεταγμένες πρόσπτωσης και την ενέργεια του κάθε φωτονίου. Οι παράμετροι αυτές υπολογίζονται μετά την ψηφιοποίηση των σημάτων και τη μεταφορά τους στον Η/Υ. Με βάση την υπολογιζόμενη ενέργεια διακρίνονται τα φωτόνια από το φάσμα της ραδιενεργού πηγής.



Σχήμα 3.1. Δομή γ – κάμερας

### 3.3 Παράμετροι Αξιολόγησης γ - κάμερας

Οι κύριοι παράμετροι ενδιαφέροντος που χαρακτηρίζουν την απόδοση μιας γ – κάμερας είναι η ευαισθησία, η χωρική και η ενεργειακή διακριτική ικανότητα. Ο ορισμός των παραμέτρων αυτών αναφέρεται εδώ:

- **Ευαισθησία (Sensitivity):** ο μέγιστος αριθμός καταγραφής κρούσεων στη μονάδα του χρόνου. Οι τιμές ευαισθησίας συνήθως εκφράζονται σε κρούσεις ανά δευτερόλεπτο ανά μονάδα ενεργότητας (counts/sec/MBq ή counts/sec/uCi).
- **Χωρική διακριτική ικανότητα (Spatial Resolution):** η ελάχιστη απόσταση στην οποία δύο σημειακές πηγές ακτινοβολίας καταγράφονται ως διακριτές από το σύστημα. Η χωρική διακριτική ικανότητα ποσοτικά ορίζεται ως το πλήρες εύρος στο μισό του μεγίστου (Full Width at Half Maximum – FWHM). Οι τιμές χωρικής διακριτικής ικανότητας εκφράζονται συνήθως σε χιλιοστά (mm).
- **Ενεργειακή διακριτική ικανότητα (Energy Resolution):** η ελάχιστη διαφορά ενέργειας δύο φωτονίων, που μπορεί να γίνει αντιληπτή. Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα μετράται ως το FWHM της φωτοκορυφής του ενεργειακού φάσματος ως προς την ενέργεια. Οι τιμές ενεργειακής διακριτικής ικανότητας εκφράζονται σε % ποσοστό και σε συγκεκριμένη ενέργεια αναφοράς, πχ 20% @ 140keV.

Η ευαισθησία και η χωρική διακριτική ικανότητα είναι αντιστρόφως ανάλογα μεγέθη και καθορίζονται από τα χαρακτηριστικά του κατευθυντήρα.



### 3.4 Κατευθυντήρας

Οι κατευθυντήρες που χρησιμοποιούνται στις  $\gamma$  – κάμερες διακρίνονται ανάλογα με την γεωμετρία των οπών τους κυρίως σε δυο διαφορετικούς τύπους, παράλληλων οπών (parallel hole collimator) και μονής οπής (pinhole collimator). Επιπρόσθετα υπάρχουν και οι αποκλίνοντες κατευθυντήρες (diverging collimator) ή συγκλίνοντες (converging collimator). Ανάλογα με τις γεωμετρικές τους ιδιότητες, οι κατευθυντήρες χαρακτηρίζονται ως υψηλής διακριτικής ικανότητας, υψηλής ευαισθησίας ή γενικού σκοπού ενώ αναλόγως της ενέργειας των φωτονίων που καταγράφουν χωρίζονται σε κατηγορίες υψηλής, μέσης ή χαμηλής ενέργειας.

### 3.5 Σπινθηριστής

Το συνηθέστερο υλικό σπινθηριστή που χρησιμοποιείται στις κλινικές  $\gamma$  – κάμερες είναι το ιωδιούχο νάτριο με προσμίξεις θαλλίου ( $\text{NaI(Tl)}$ ), το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλές επιδόσεις και έχει υψηλό ποσοστό απόδοσης ακτινοβολίας (light output),  $\sim 41000$  φωτόνια/MeV. Γι' αυτό το λόγο, ο  $\text{NaI(Tl)}$  σπινθηριστής αποτελεί μέτρο αναφοράς για τις επιδόσεις άλλων σπινθηριστών. Άλλα συνήθη υλικά είναι το ιωδιούχο καίσιο με προσμίξεις θαλλίου  $\text{CsI(Tl)}$  ή νατρίου  $\text{CsI(Na)}$ .

Εκτός από το υλικό τους, οι σπινθηριστές διακρίνονται και σε δυο άλλες κατηγορίες ανάλογα με τη δομή τους. Οι σπινθηριστές μπορούν να είναι είτε ομογενείς είτε διακριτοποιημένοι. Οι ομογενείς σπινθηριστές αποτελούνται από μια ενιαία δομή σπινθηριστή, ενώ οι διακριτοποιημένοι αποτελούνται από πολλές ανεξάρτητες κυψελίδες σπινθηριστή διαχωρισμένες μεταξύ τους με ανακλαστικό υλικό και τοποθετημένες σε συστοιχία. Οι διακριτοποιημένοι σπινθηριστές χαρακτηρίζονται ως χωρικά ευαίσθητοι καθώς το παραγόμενο φως περιορίζεται στις διαστάσεις της κυψελίδας και δεν διαχέεται σε όλο το πεδίο όπως στην περίπτωση των ομογενών σπινθηριστών. Το μέγεθος της κυψελίδας καθορίζει σημαντικά τη χωρική διακριτική ικανότητα.



**Σχήμα 3.2.** Παράδειγμα ομογενή (αριστερά ) και διακριτοποιημένου σπινθηριστή (δεξιά)

### 3.6 Χωρικά ευαίσθητοι φωτοπολλαπλασιαστές (PSPMTs)

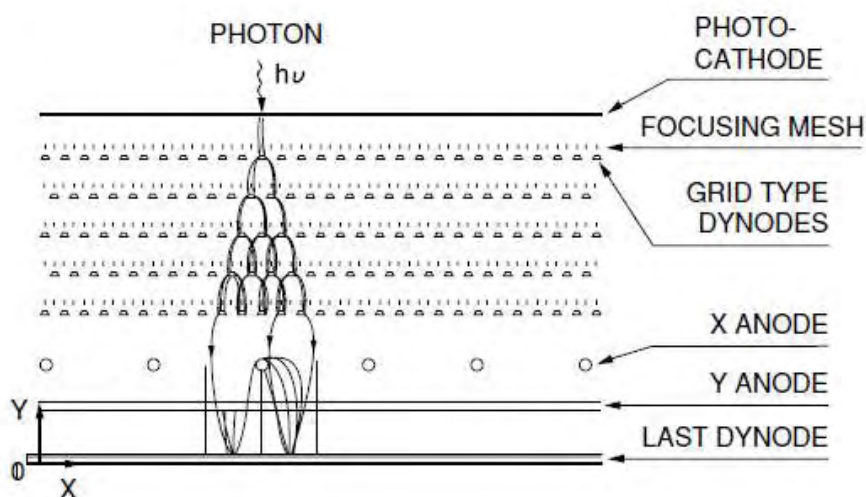
Από το 1985 η ανάπτυξη των PSPMTs έχει παρουσιάσει σημαντική τεχνολογική πρόοδο. Ξεκινώντας από τους PSPMTs με διαστάσεις ανάλογες των κλασικών PMTs, η αναβάθμισή τους έχει φτάσει σε ανιχνευτές πολύ μικρών διαστάσεων ( $25 \text{ mm} \times 25 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ ) με ένα νέο σύστημα πολλαπλασιασμού φορτίου. Οι άνοδοι είναι συνήθως  $< 6 \text{ mm}$  και επομένως σημαντικά μικρότεροι σε σχέση με τις ανόδους των  $60 \text{ mm}$  της Anger κάμερας. Οι PSPMTs έχουν τα ίδια πλεονεκτήματα με τους PMTs αλλά επιπροσθέτως έχουν τη δυνατότητα να διαχωρίσουν το φως

από σπινθηριστές με διαστάσεις μικρότερες του του χιλιοστού ( $<1\text{mm}$ ), το οποίο συνεπάγεται ότι μπορούν να πετύχουν τιμές χωρικής διακριτικής ικανότητας επίσης μικρότερες του χιλιοστού. Επιπλέον, λόγω μεγέθους μπορούν να σχηματίσουν γεωμετρίες κατάλληλες και βελτιστοποιημένες για εξειδικευμένες εφαρμογές, μικρότερες σε κόστος σε σχέση με τους κλασσικούς PMTs.

Ένα από τα τελευταία τεχνολογικά επιτεύγματα του οίκου Hamamatsu, που είναι ο κυρίαρχος στην ανάπτυξη ανιχνευτικών διατάξεων, είναι ο PSPMT H9500. Ο H9500 επιλύει κάποιους από τους περιορισμούς των προηγούμενων γενιών, καθώς το μικρό νεκρό πεδίο περιμετρικά της ενεργής περιοχής του ( $1\text{mm}$ ) επιτρέπει την τοποθέτηση περισσότερων μονάδων για το σχηματισμό μεγαλύτερου οπτικού πεδίου. Επίσης, η τεχνολογία των μεταλλικών δυνόδων έχει οδηγήσει στη μείωση του συνολικού πάχους του PSPMT από τα  $10\text{mm}$  της προηγούμενης γενιάς στα  $5\text{mm}$ , χωρίς να συμπεριλαμβάνεται το παράθυρο εισόδου. Η μείωση του πάχους του PSPMT είναι πολύ σημαντική καθώς αυτό συνεπάγεται τη μείωση της θωράκισης του συνολικού συστήματος και τελικώς τη μείωση του συνολικού βάρους του συστήματος, παράμετρος ιδιαίτερα σημαντική σε συστήματα  $\gamma$ -probe.

### 3.7 1<sup>η</sup> γενιά PSPMT

Ο πρώτος PSPMT αναπτύχθηκε το 1985 και ήταν το μοντέλο R2486 κυκλικής διαμέτρου  $3''$ <sup>120,121</sup>. Η 1<sup>η</sup> γενιά PSPMTs είναι βασισμένη στο προσεγγιστικό τρισδιάστατο πλέγμα δυνόδων (proximity mesh dynode), όπου το φορτίο πολλαπλασιάζεται γύρω από την αρχική θέση πρόσπτωσης του φωτονίου στην φωτοκάθοδο. Η κατανομή του φορτίου στο πλέγμα είναι σχετικά ευρεία, η οποία επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η τάση στα ενδιάμεσα στάδια των δυνόδων και ειδικά μεταξύ της καθόδου και της πρώτης δυνόδου, τα ενδιάμεσα εστιακά πλέγματα (focusing grid) των δυνόδων και τέλος το παράθυρο εισόδου της φωτοκαθόδου και το υλικό οπτικής σύζευξης με τον σπινθηριστή (Σχήμα 3.3).



Σχήμα 3.3. 1<sup>η</sup> γενιά χωρικά ευαίσθητων PSPMTs

Στην πρώτη μέτρηση της κατανομής του νέφους των ηλεκτρονίων στο πλέγμα των δυνόδων καταγράφηκε  $4\text{ mm}$  χωρική διακριτική ικανότητα (Full-Width-Half-Maximum - FWHM) στη τελευταία δύνοδο<sup>120</sup>. Σε επόμενες δημοσιεύσεις έχουν αναφερθεί τιμές μεταξύ  $7$  και  $11\text{mm}$

FWHM για τον 3'' PSPMT και μεταξύ 11 και 17mm FWHM για τον 5'' PSPMT<sup>122,123</sup>. Αυτή η ευρεία ενδογενής κατανομή του φορτίου ευνοεί την χρήση διασταυρωμένων καλωδίων στις ανόδους (cross-wired anodes) και τη μέθοδο του κέντρου βάρους για τον υπολογισμό της θέσης. Συνεπώς η ευρεία κατανομή του φορτίου περιορίζει τη χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος. Η πρώτη γενιά PSPMTs έχει γυάλινο περίβλημα και σχετικά μεγάλο πεδίο (Field-of-View) 5'' για εφαρμογές, αλλά το μεγάλο κενό ( $\geq 1\text{cm}$ ) στις άκρες του πεδίου δεν επιτρέπει την τοποθέτηση πολλών PSPMTs σε διάταξη για το σχηματισμό μεγαλύτερου ενεργού πεδίου.

### 3.8 2<sup>η</sup> γενιά PSPMT

Η 2<sup>η</sup> γενιά PSPMTs βασίζεται στις μεταλλικές δυνόδους για ενίσχυση του φορτίου σε συνδυασμό με γυάλινη φωτοκάθοδο πάχους μικρότερου του 1 mm με αποτέλεσμα η κατανομή του φορτίου να είναι πιο εστιασμένη με 0.5 mm FWHM<sup>124,125</sup>. Η νέα δομή δυνόδων (μεταλλικά κανάλια δυνόδων – metal channel dynode) των PSPMTs αποτελείται από επίπεδα πολλαπλασιασμού των ηλεκτρονίων τα οποία δεν μεταβάλλουν τις συντεταγμένες αλληλεπίδρασης του φωτονίου στην φωτοκάθοδο. Το φορτίο συλλέγεται από το πολυανοδικό σύστημα σε μορφή πίνακα (array anode) ή σε μορφή διασταυρούμενη πολυκαλωδιακής δομής (cross-multiwire anode). Σε αντίθεση με την 1<sup>η</sup> γενιά, η περιορισμένη κατανομή του φορτίου απαιτεί αυξημένο αριθμό ανόδων με διαστάσεις μικρότερες των 3mm για την βέλτιστη συλλογή φορτίου. Στην πραγματικότητα η κατανομή του φωτός από τον σπινθηριστή δεν επηρεάζεται από την ενδογενή κατανομή του φορτίου στον PSPMT και άνοδοι μικρότεροι του 1mm θα ήταν πλεονάζουσες αυξάνοντας την πολυπλοκότητα των ηλεκτρονικών για την ανάγνωση των σημάτων στον H/Y. Η βελτιστοποίηση του μεγέθους των ανόδων επιτεύχθηκε στην σειρά R8520-C12 (crossed-wire anode) και στη σειρά R5900-M64 (array anode) από τον οίκο Hamamatsu, όπου οι άνοδοι κατασκευάστηκαν με πλευρά 3.6mm και 2mm αντίστοιχα. Αυτό το μέγεθος ανόδου επιτρέπει τον διαχωρισμό διακριτοποιημένων σπινθηριστών με μέγεθος κυψελίδας 1mm (C-12) ή και μικρότερο (M64) χωρίς σημαντικές αλλοιώσεις στην εικόνα για ακτινοβολία ενέργειας 140keV<sup>126</sup>. Μια περαιτέρω τεχνολογική εξέλιξη επέτρεψε την κατασκευή μεταλλικού περιβλήματος (metal housing) μικρού μεγέθους (2.54mm<sup>3</sup>) και μειωμένων νεκρών περιοχών περιφερειακά της φωτοκαθόδου (<2mm)<sup>127,128</sup>.

### 3.9 3<sup>η</sup> γενιά PSPMT

Το μοντέλο H8500 του οίκου Hamamatsu αποτελεί την 3<sup>η</sup> γενιά PSPMTs<sup>129</sup>. Το βασικό πλεονέκτημά του είναι το περίβλημά του, το οποίο συνδυάζει ενεργό περιοχή ~5mm με περιφερειακά περιθώρια <1mm και ύψος μόλις 12mm. Ο πολλαπλασιασμός του φορτίου βασίζεται σε μεταλλικά κανάλια δυνόδων και το φορτίο συλλέγεται στις ανόδους σε μορφή πίνακα (8x8 anodes). Λαμβάνοντας υπόψιν το πάχος του παραθύρου της φωτοκαθόδου (2mm), είναι δυνατός ο διαχωρισμός του συλλεγόμενου φωτός από 2mm x 2mm κυψελίδα σπινθηριστή. Η επιλογή της δομής της ανόδου έγινε με βάση την επιθυμητή ενεργό περιοχή ~50mm x 50mm, την ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων της απόδοσης των ανόδων και την απλοποίηση του συστήματος ανάγνωσης των σημάτων.

Η απαιτούμενη ελάχιστη ενεργός περιοχή για κλινικές εφαρμογές, όπως η σπινθηρομαστογραφία είναι 20cm. Οι πρώτες προσπάθειες προς αυτή την κατεύθυνση έγιναν με την ανάπτυξη PSPMTs πρώτης γενιάς και μεγάλου πεδίου, αλλά υπήρχαν αρκετοί περιορισμοί. Ο βασικός περιορισμός ήταν το μεγάλο πάχος της φωτοκαθόδου (~7.5mm) το οποίο προκαλεί την περαιτέρω διεύρυνση της δέσμης φωτός από τον σπινθηριστή και συνεπώς χειρότερες τιμές χωρικής διακριτικής ικανότητας. Το 1997 ο Pani et al.<sup>128</sup> παρουσίασε μια πρωτότυπη γ - κάμερα βασισμένη σε συστοιχία PSPMTs 1<sup>ης</sup> γενιάς (2.54 cm x 2.54 cm) δημιουργώντας ενεργό περιοχή 25 cm<sup>2</sup>. Το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης ήταν το ομοιόμορφο πάχος φωτοκαθόδου σε όλο το πεδίο (~1mm), το σχετικά μικρό μέγεθός της καθώς και η προοπτική για σχηματισμό μεγαλύτερου πεδίου με κανονικό ή και ακαθόριστο σχήμα. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της κατασκευής ήταν το νεκρό πεδίο (~30% της συνολικής ενεργού περιοχής) λόγω των κενών μεταξύ των PSPMTs, το οποίο για να καλυφθεί απαιτεί τη χρήση επιπλέον υλικού οπτικής σύζευξης (~3mm). Αυτό συνεπάγεται υποτίμηση της απόδοσης των PSPMTs σε σύγκριση με την απόδοσή τους σε ανεξάρτητη λειτουργία. Σε αυτή τη δημοσίευση το συμπέρασμα ήταν ότι η βέλτιστη απόδοση μπορεί να επιτευχθεί με διακριτοποιημένο σπινθηριστή υλικού NaI(Tl) με κυψελίδες 1.8mm περιορίζοντας την ενεργειακή διακριτική ικανότητα στο 20%.

Η τελευταία γενιά PSPMTs δημιουργήθηκε για να ξεπεράσει τους περιορισμούς των προηγούμενων γενιών, όπως περιγράφηκαν προηγουμένως. Συγκεκριμένα μπορούν να τοποθετηθούν σε συστοιχία για να καλύψουν μεγάλη ενεργό περιοχή με ~97% ποσοστό κάλυψης και με ομοιόμορφο πάχος φωτοκαθόδου στα 2mm. Στον Πίνακα 3.1 συγκεντρώνονται και συγκρίνονται τα χαρακτηριστικά των τριών γενιών PSPMTs. Πρέπει να σημειωθεί ότι η 2<sup>η</sup> γενιά παρουσιάζει την καλύτερη απόδοση αλλά η 3<sup>η</sup> γενιά αποτελεί τη βέλτιστη λύση που συνδυάζει το μικρό μέγεθος, τη δυνατότητα σχηματισμού μεγάλης ενεργού περιοχής, τη χωρική διακριτική ικανότητα και τη μικρή παραμόρφωση θέσης.

**Πίνακας 3.1.** Σύνοψη κυριότερων χαρακτηριστικών των διαφορετικών γενιών PSPMTs

Παράμετρος	Flat Panel	3" R2486	5" R3292	R5900 M64	R7600 C8/C12
Πάχος παραθύρου (mm)	2.8	3.2	6	1.5	0.8
Δομή δυνόδων	Metal_channel	Proxi_mesh	Proxi_mesh	Metal_channel	Metal_channel
Αριθμός δυνόδων	12	12	12	12	11
Δομή ανόδων	Multi anode	Cross wire	Cross wire	Multi anode	Cross wire
Αριθμός ανόδων	64 (8 x 8)	16 + 16	28 + 28	64 (8 x 8)	4 + 4 / 6 + 6
Διάκενο στοιχείων (mm)	6	3.75	3.75	2.25	5.5 / 3.6
Ενεργός περιοχή (mm <sup>2</sup> )	49 x 49	50 diam	100 diam.	18.1 x 18.1	22 x 22
Εξωτερικές διαστάσεις (mm <sup>2</sup> )	51.7 x 51.7	76 diam.	132 diam.	26 x 26	26 x 26
Πάχος PSPMT (mm)	15.5	55	113	20.1	20.1
Πυκνότητα δομής ενεργός περιοχή/εξωτερικές διαστάσεις (%)	90	43	57	48	71.6
Κέρδος	$3 \times 10^6$	$10^5$	$10^5$	$3 \times 10^5$	$7 \times 10^5$
Ρεύμα σκότους ανόδου (nA)	96	20	40	12.8	2



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---





## Κεφάλαιο 4 Σπινθηρογραφική κάμερα κυκλικού πεδίου 5''

### 4.1 Εισαγωγή

Το πρώτο μέρος της διδακτορικής διατριβής αφορά μια σπινθηρογραφική  $\gamma$  - κάμερα κυκλικού πεδίου 5'', η οποία έχει κατασκευασθεί από την ερευνητική ομάδα του Dr.R. Pani, Sapienza University of Rome και παραχωρήθηκε στα πλαίσια συνεργασίας. Η  $\gamma$  - κάμερα βασίζεται στον PSPMT R3292 του οίκου Hamamatsu και σε ηλεκτρονικά τύπου NIM (Nuclear Instrumentation Module). Καθότι η κάμερα είναι κατασκευασμένη από ερευνητική ομάδα, τα επιμέρους τμήματά της είναι ανοικτά και υπάρχει η δυνατότητα τροποποίησης και βελτιστοποίησής τους.

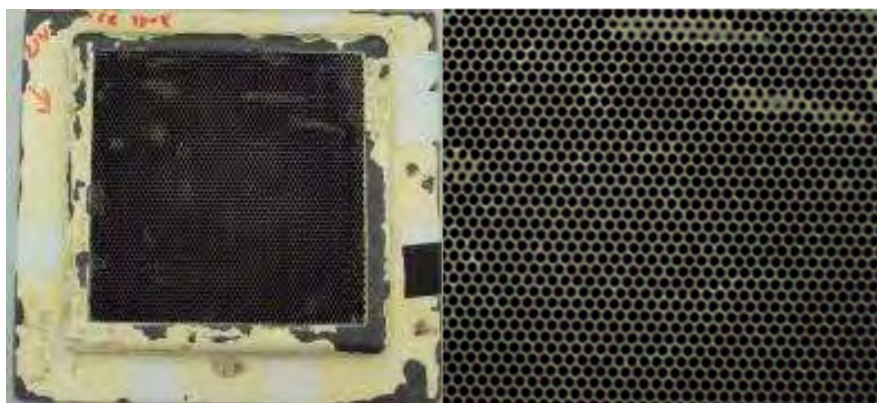
Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε με την 5''  $\gamma$  - κάμερα αφορά την κατανόηση λειτουργίας όλων των επιμέρους τμημάτων του συστήματος και εν συνεχεία τη βελτιστοποίηση λειτουργίας τους, τη δημιουργία λογισμικού διόρθωσης των παραγόμενων εικόνων και την πειραματική αξιολόγηση του συστήματος με ομοιώματα. Επιπρόσθετα, η κάμερα προσομοιώθηκε με το πακέτο προσομοιώσεων Gate v3.1.2 και πιστοποιήθηκαν τα αποτελέσματα της προσομοίωσης με τα αντίστοιχα πειραματικά. Τέλος, δεδομένου ότι η κλινική εφαρμογή της συγκεκριμένης κάμερας είναι η σπινθηρομαστογραφία, πραγματοποιήθηκε θεωρητική μελέτη για τον καθορισμό της μικρότερης αναλογίας όγκου-υπόβαθρου ανιχνεύσιμων όγκων μέσα στο μαστό καθώς και ο μικρότερος σε διαστάσεις όγκος που δύναται να απεικονιστεί.

### 4.2 Δομή $\gamma$ - κάμερας κυκλικού πεδίου 5''

Τα βασικά τμήματα της  $\gamma$  - κάμερας είναι ο κατευθυντήρας, ο σπινθηριστής, ο PSPMT, τα ηλεκτρονικά κυκλώματα ενίσχυσης των σημάτων του PSPMT και το σύστημα ψηφιοποίησης και μεταφοράς των δεδομένων στον Η/Υ, όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. Σε αυτή την ενότητα παρουσιάζονται αναλυτικά τα επιμέρους υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή της συγκεκριμένης  $\gamma$  - κάμερας.

#### 4.2.1 Κατευθυντήρας

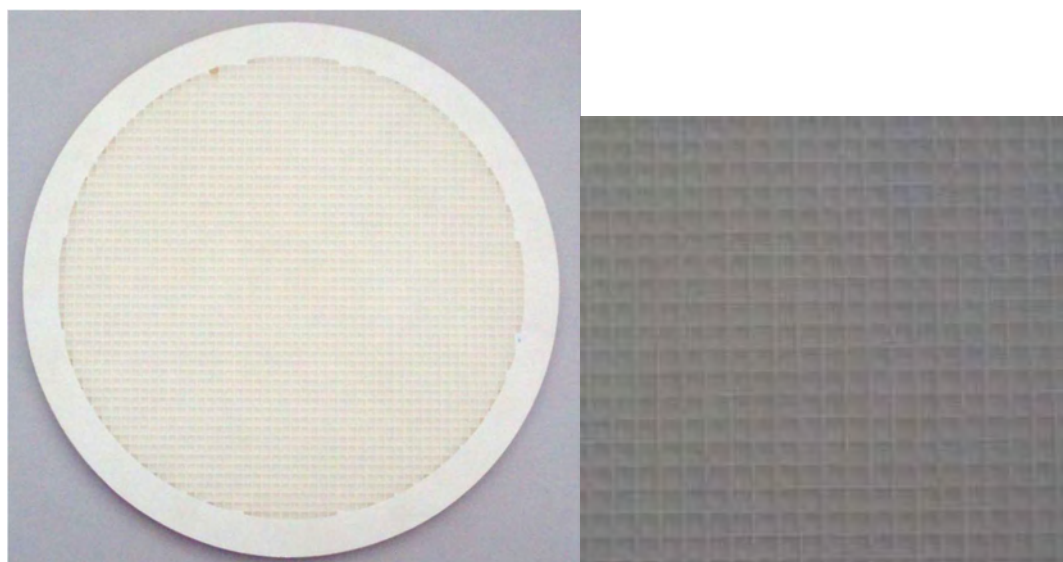
Ο κατευθυντήρας που χρησιμοποιήθηκε είναι γενικού τύπου με παράλληλες εξαγωνικές οπές διαμέτρου 1.5 mm, διάκενο 0.2 mm και ύψος 22 mm. Για την φωτοστεγανότητά του έχει τοποθετηθεί λεπτό φύλλο αλουμινίου πάχους 0.2 mm. (Σχήμα 4.1)



**Σχήμα 4.1.** Κατευθυντήρας παράλληλων εξαγωγικών οπών (αριστερά) και η μεγέθυνσή του (δεξιά)

#### 4.2.2 Σπινθηριστής

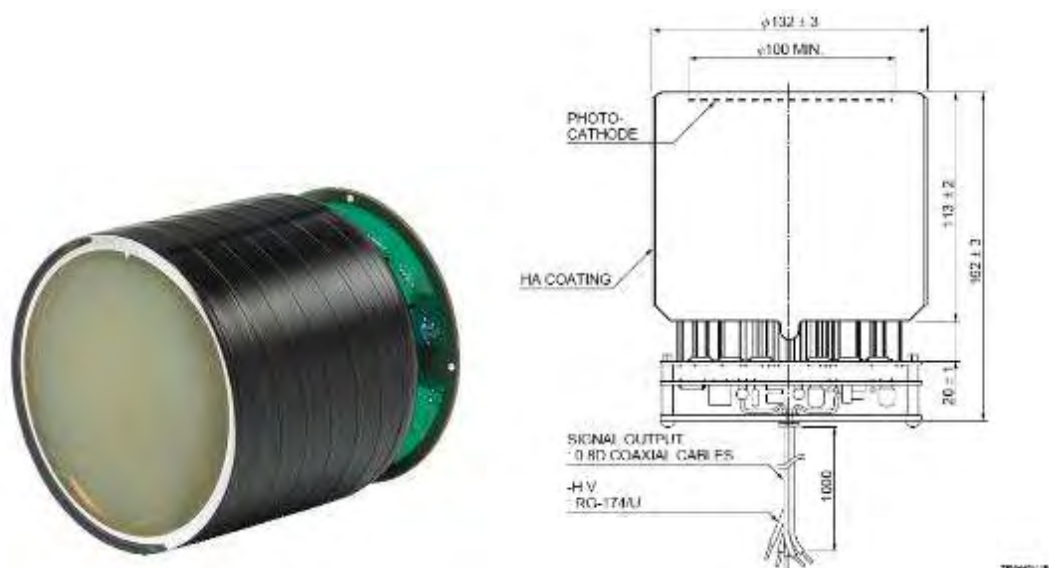
Διακριτοποιημένος σπινθηριστής υλικού CsI(Tl) με διαστάσεις κυψελίδας  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  – διάκενο  $0.22 \text{ mm}$  (Σχήμα 4.2) ή  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$  – διάκενο  $0.25 \text{ mm}$  της εταιρίας Hilger<sup>130</sup>. Το πίσω μέρος του σπινθηριστή είναι καλυμμένο με ανακλαστικό υλικό πάχους  $1 \text{ mm}$ .



**Σχήμα 4.2.** Σπινθηριστής υλικού CsI(Tl) με κυψελίδες  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  (αριστερά) και μεγέθυνσή του (δεξιά)

#### 4.2.3 PSPMT

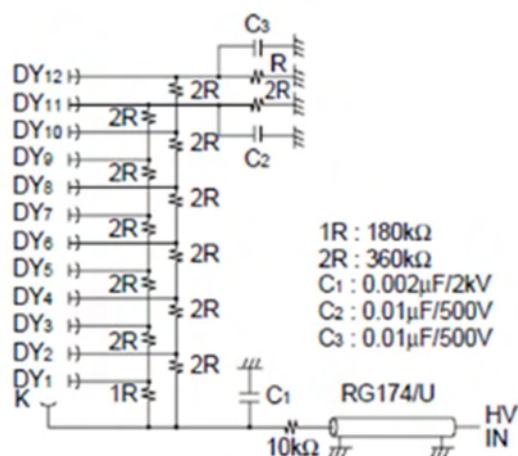
Μοντέλο R3292 του οίκου Hamamatsu. Ο PSPMT R3292 έχει κυκλικό πεδίο και οι άνοδοί του είναι τύπου διασταυρωμένων καλωδίων (crossed-wire anode PSPMT). Συνολικά έχει 54 ανόδους, 28 ανόδους για την X διεύθυνση και 28 για την Y διεύθυνση. Το παράθυρο εισόδου της φωτοκαθόδου είναι από βοριοπυριτικό γυαλί (borosilicate glass) και η φωτοκάθοδος βιαλκαλική. Η ενίσχυση των ηλεκτρονίων επιτυγχάνεται μέσω 12 δυνόδων με μέγιστο κέρδος  $1.25 \times 10^5$ <sup>131</sup>. Το Σχήμα 4.3 απεικονίζει τον R3292 καθώς το σχηματικό του διάγραμμα με όλες τις διαστάσεις.



Σχήμα 4.3. PSPMT R3292 (αριστερά) και το σχηματικό του (δεξιά)

#### 4.2.4 Ηλεκτρονικά κυκλώματα

Σχεδιασμένα και υλοποιημένα από την Hamamatsu. Τα σχηματικά των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.4 και Σχήμα 4.5. Το Σχήμα 4.4 περιλαμβάνει το κύκλωμα τροφοδοσίας των δυνόδων, ενώ το Σχήμα 4.5 το κύκλωμα μείωσης των ανόδων του PSPMT (X1, X2, ..., X28 και Y1, Y2, ..., Y28) σε τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης Xa, Xb, Yc, Yd και το αντίστοιχο κύκλωμα προ-ενίσχυσής τους.



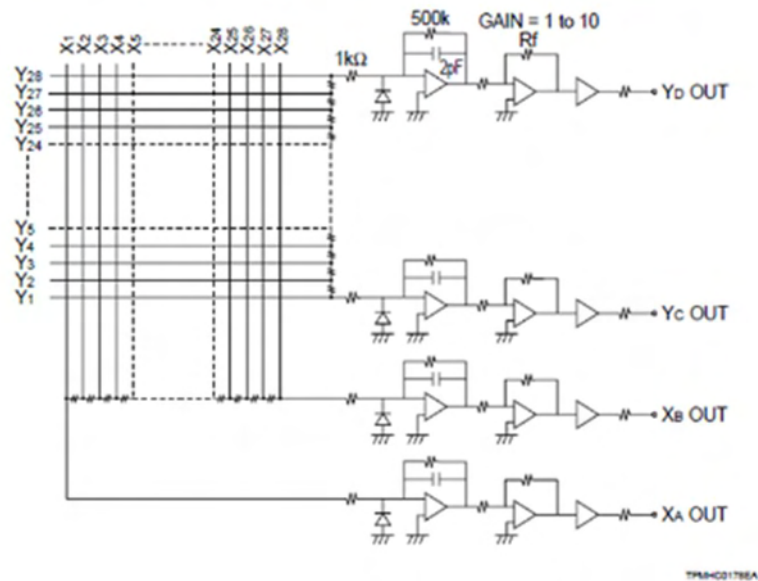
Σχήμα 4.4. Κύκλωμα τροφοδοσίας δυνόδων

Το κύκλωμα μείωσης των ανόδων αποτελείται από μια απλή αλυσίδα αντιστάσεων, ίσης τιμής μεταξύ τους. Η αλυσίδα αντιστάσεων λειτουργεί ως διαιρέτης φορτίου και το φορτίο από μια άνοδο N καταλήγει στο σήμα θέσης Xa «περνώντας» από N αντιστάσεις και στο σήμα Xb μετά από (28-N) αντιστάσεις. Αντίστοιχα λειτουργεί η αλυσίδα αντιστάσεων για την Y διεύθυνση. Με τη μείωση του φορτίου είναι δυνατός ο υπολογισμός της θέσης πρόσπτωσης των φωτονίων με τις εξισώσεις Anger (4.1) και (4.2):

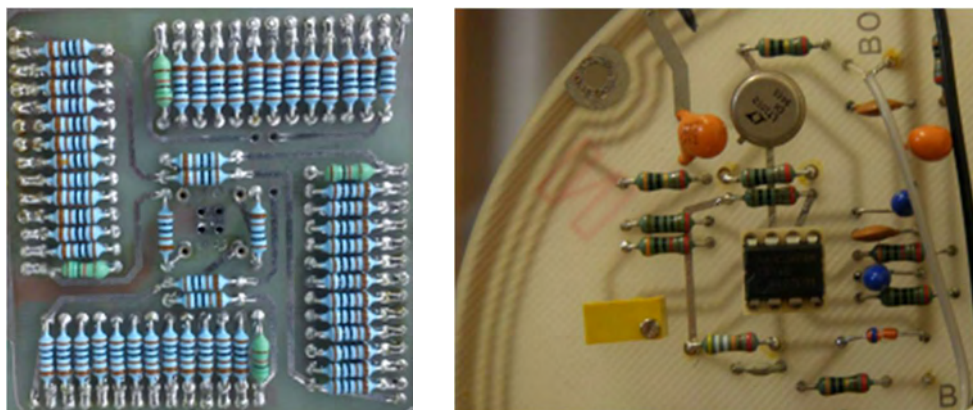
$$X = \frac{X_a - X_b}{X_a + X_b} \quad (4.1)$$

$$Y = \frac{Y_a - Y_b}{Y_a + Y_b} \quad (4.2)$$

Οι ηλεκτρονικές πλακέτες της κεφαλής παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.6 και ένα τυπικό σήμα εξόδου των προ-ενισχυτών στο Σχήμα 4.7.



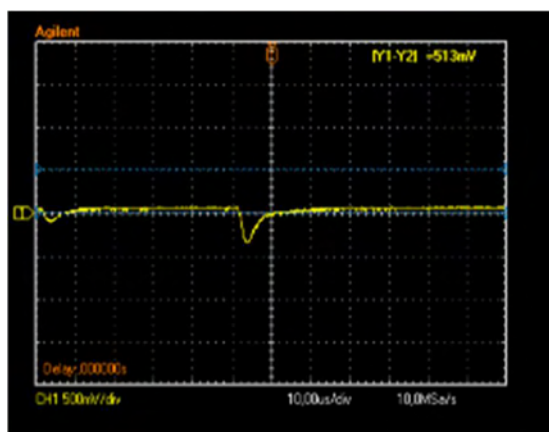
**Σχήμα 4.5.** Σχηματικό κυκλώματος μείωσης ανόδων και προ-ενίσχυσης των σημάτων του φωτοπολλαπλασιαστή R3292



**Σχήμα 4.6.** Κύκλωμα μείωσης ανόδων (αριστερά) και προ-ενισχυτής ενός σήματος (δεξιά)

Η συνολική διάρκεια του παλμού εξόδου είναι 8 usec με χρόνο ανόδου (rise time) 2 usec και χρόνου καθόδου (fall time) 6 usec. Το ύψος των παλμών μετά την προενίσχυση δεν ξεπερνά το 1 V.





Σχήμα 4.7. Τυπικό σήμα εξόδου των προ-ενισχυτών

#### 4.2.5 Θωράκιση

Η περιμετρική θωράκιση είναι κατασκευασμένη από φύλλα μολύβδου πάχους 8 mm. Το πίσω μέρος της  $\gamma$  - κάμερας σφραγίζει ένα καπάκι από μολύβδου πάχους 12 mm. Το εξωτερικό περίβλημα είναι από ατσάλι και συγκρατεί τα κομμάτια του μολύβδου έτσι ώστε να μην χάσουν το σχήμα τους λόγω της μαλακότητας του υλικού.

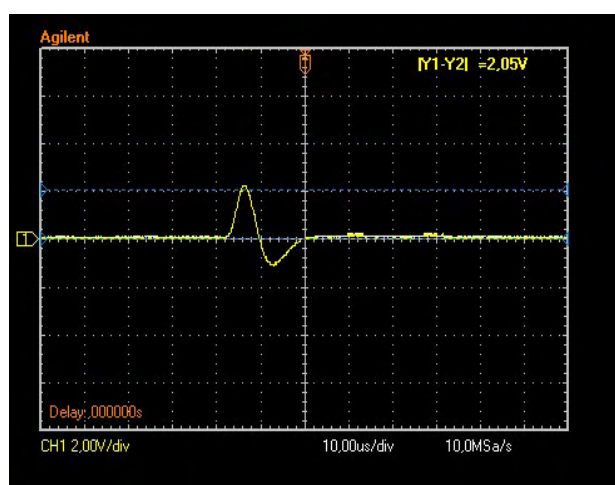


Σχήμα 4.8. Κεφαλή  $\gamma$  - κάμερας κυκλικού πεδίου 5''

Η τελική εικόνα της κεφαλής της  $\gamma$  - κάμερας παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.8. Η συνολική λειτουργία της  $\gamma$  - κάμερας εκτός από την κεφαλή του ανιχνευτή βασίζεται και στο σύστημα μεταφοράς των δεδομένων στον Η/Υ. Το σύστημα ανάγνωσης σημάτων (data acquisition system – DAQ system), όπως αλλιώς αποκαλείται, αποτελεί ξεχωριστό τμήμα και περιγράφεται ακολούθως:

#### 4.2.6 Ενισχυτές φασματοσκοπίας

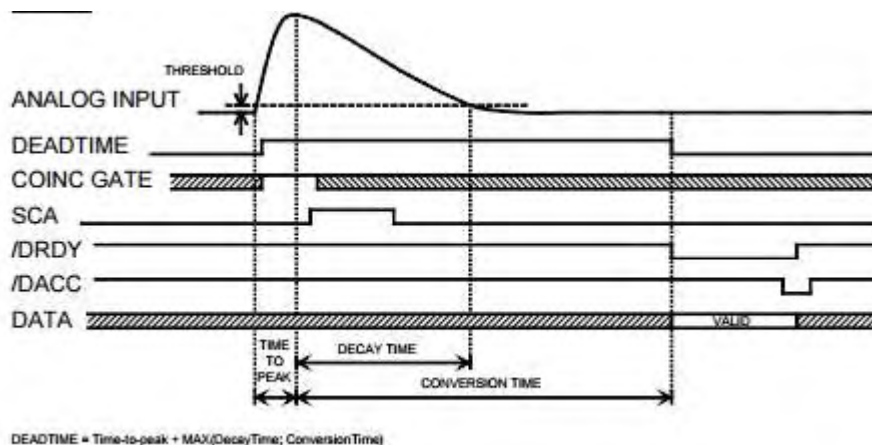
Τα 4 σήματα εξόδου της κεφαλής και προσδιορισμού της θέσης πρόσπτωσης φωτονίων εφόσον έχουν κατάλληλα προ-ενισχυθεί, πρέπει να μορφοποιηθούν κατάλληλα έτσι ώστε να έχουν τα απαραίτητα χαρακτηριστικά που απαιτούνται από τις προδιαγραφές ψηφιοποιητή. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται 2 δικάναλοι ενισχυτές φασματοσκοπίας, μοντέλο 519 της Mech-Tronics<sup>132</sup>. Οι ενισχυτές λαμβάνουν ως είσοδο είτε θετικά είτε αρνητικά σήματα, όπως στην συγκεκριμένη περίπτωση, και το ύψος των σημάτων πρέπει να είναι μέχρι 1 V. Τα μονοπολικά αυτά σήματα μορφοποιούνται σε διπολικούς παλμούς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Η συνολική διάρκεια των μονοπολικών παλμών είναι 20 usec, όπου το θετικό μέρος διαρκεί 8 usec και το αρνητικό μέρος 12 usec. Το 70% του παλμού εισόδου αντιστοιχεί στο θετικό μέρος ενώ το 30% στο αρνητικό μέρος. Ένας τυπικός παλμός εξόδου του ενισχυτή φασματοσκοπίας παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.9.



Σχήμα 4.9. Τυπικό σήμα εξόδου του ενισχυτή φασματοσκοπίας

#### 4.2.7 Ψηφιοποιητές

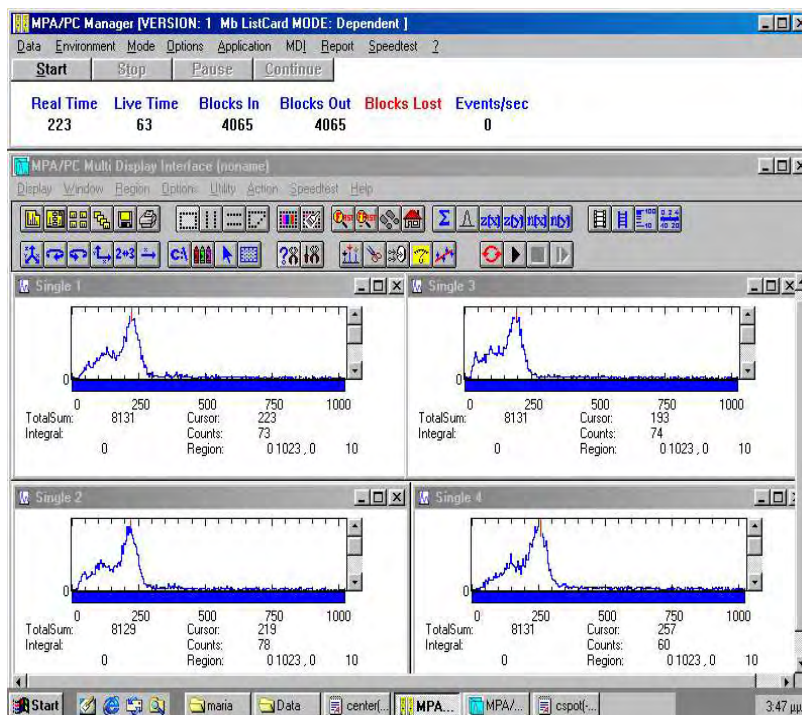
Οι έξοδοι των ενισχυτών φασματοσκοπίας εισέρχονται σε έναν τετρακάναλο ψηφιοποιητή (Analog-to-Digital Converter – ADC), μοντέλο 7074 της FAST ComTec<sup>133</sup>. Ο ADC είναι τύπου Wilkinson με ανάλυση 14bit. Οι παράμετροι ψηφιοποίησης που επιλέχθηκαν στο τελικό σύστημα θα αναλυθούν στην Ενότητα 4.3.2. Η βασική αρχή λειτουργίας του ADC απεικονίζεται στο Σχήμα 4.10.



Σχήμα 4.10. Βασική αρχή λειτουργίας του ADC τύπου Wilkinson

#### 4.2.8 Πολυπαραμετρικός αναλυτής

Τα ψηφιοποιημένα σήματα μεταφέρονται στον Η/Υ μέσω ενός πολυκάναλου πολυπαραμετρικού αναλυτή (Multiparameter Multichannel Analyzer), μοντέλο MPA-3 της FAST ComTec<sup>134</sup>. Ο αναλυτής είναι συνδεδεμένος με τον Η/Υ μέσω μιας εξειδικευμένης κάρτας διασύνδεσης (PCI card) και τα αρχεία αποθηκεύονται με διάφορες επιλογές του λογισμικού MPA/PC Manager (Σχήμα 4.11).



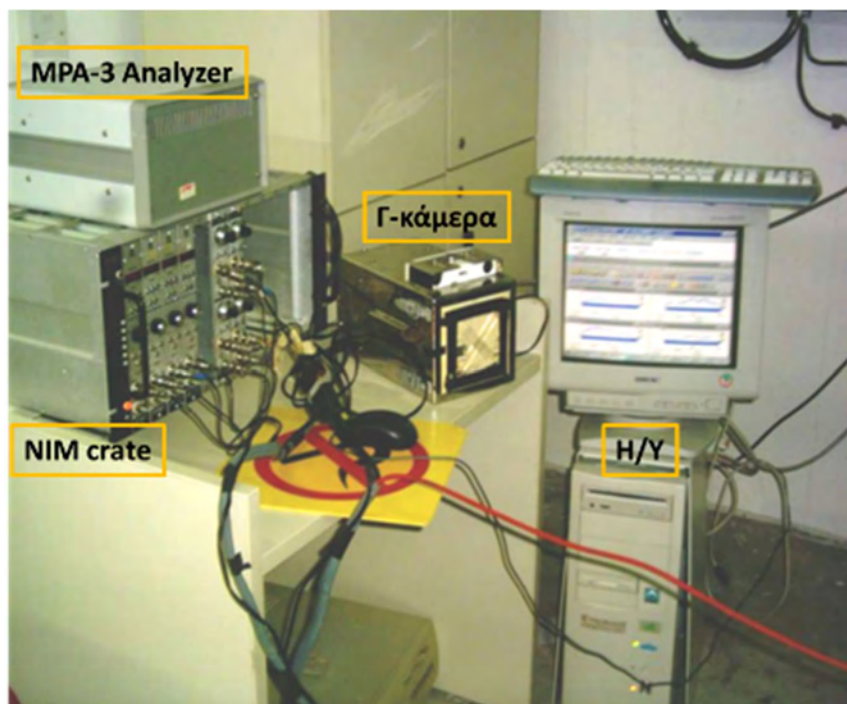
Σχήμα 4.11. Στιγμιότυπο λογισμικού MPA/PC Manager

#### 4.2.9 Σύστημα σπινθηρογραφικής γ - κάμερας κυκλικού πεδίου 5''

Η συνολική εικόνα της γ - κάμερας παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.12. Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή του κεφαλαίου, τα ηλεκτρονικά της γ - κάμερας - οι ενισχυτές φασματοσκοπίας, ο

Σπινθηρογραφική κάμερα κυκλικού πεδίου 5''

ADC καθώς και το τροφοδοτικό υψηλής τάσης - στεγάζονται σε μια βάση NIM crate για να παρέχει τις σταθερές τροφοδοσίες στα υποσυστήματα.

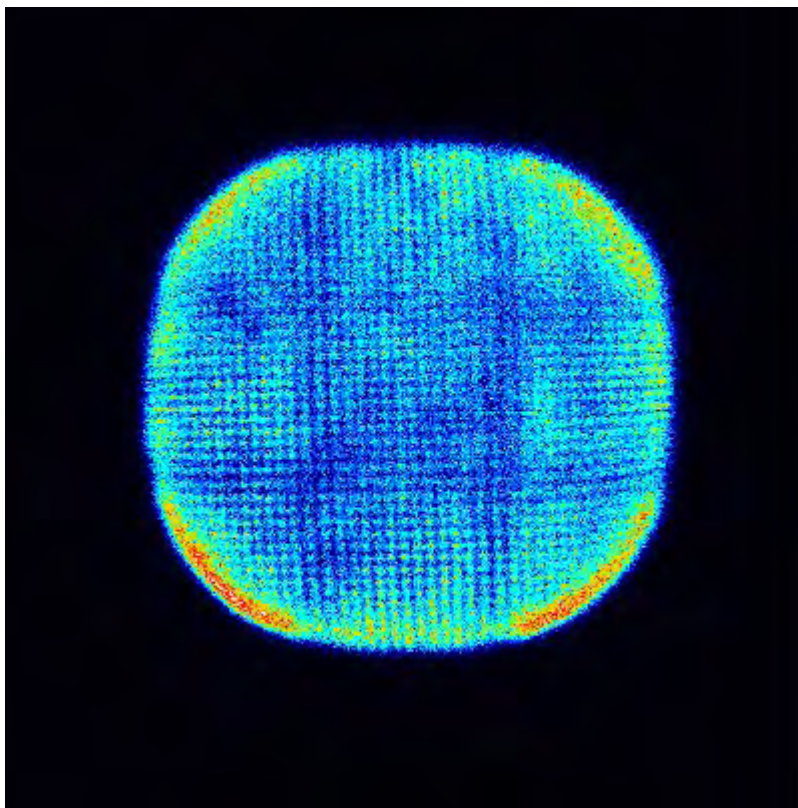


Σχήμα 4.12. Σύστημα σπινθηρογραφικής γ - κάμερας κυκλικού πεδίου 5''

### 4.3 Βελτιστοποίηση ηλεκτρονικών κυκλωμάτων

Από τις πρώτες δοκιμές που έγιναν με τη συγκεκριμένη γ - κάμερα ήταν εμφανής η αναγκαιότητα βελτιστοποίησης των ηλεκτρονικών τμημάτων της. Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.13, ο θόρυβος της εικόνας είναι εμφανής και δεν υπάρχει σαφής διάκριση των ανεξάρτητων κυψελίδων του σπινθηριστή της γ - κεφαλής. Γι' αυτό το λόγο πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από μετρήσεις για την κατανόηση των παραμέτρων του συστήματος, οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά στις επόμενες παραγράφους καθώς και όλες οι διεργασίες βελτιστοποίησης των λειτουργιών.

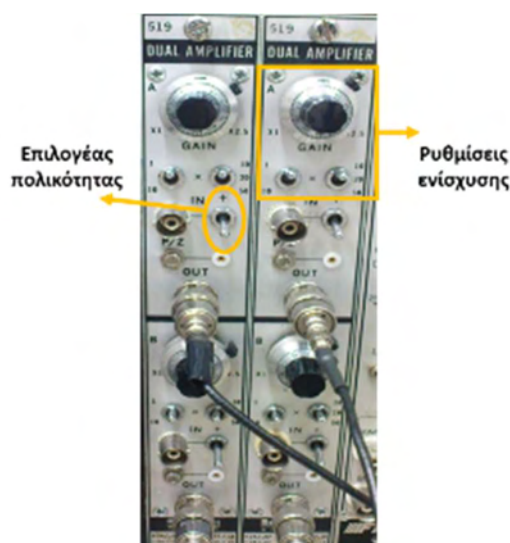




**Σχήμα 4.13.** Πρωτογενής ομοιόμορφη εικόνα από τη γ - κάμερα του Πανεπιστημίου Sapienza, University of Rome

#### 4.3.1 Ενισχυτής φασματοσκοπίας

Η πρώτη βασική ρύθμιση του ενισχυτή φασματοσκοπίας είναι η επιλογή της πολικότητας των παλμών εισόδου. Η έξοδος από την γ - κάμερα, όπως αναφέρθηκε και στις προηγούμενες παραγράφους (Σχήμα 4.7), είναι αρνητικοί παλμοί ύψους ως 1 V. Έτσι, ο επιλογέας των ενισχυτών φασματοσκοπίας επιλέχθηκε στη θέση (-), όπως υποδεικνύεται στο Σχήμα 4.14 (βλ. επιλογή πολικότητας).



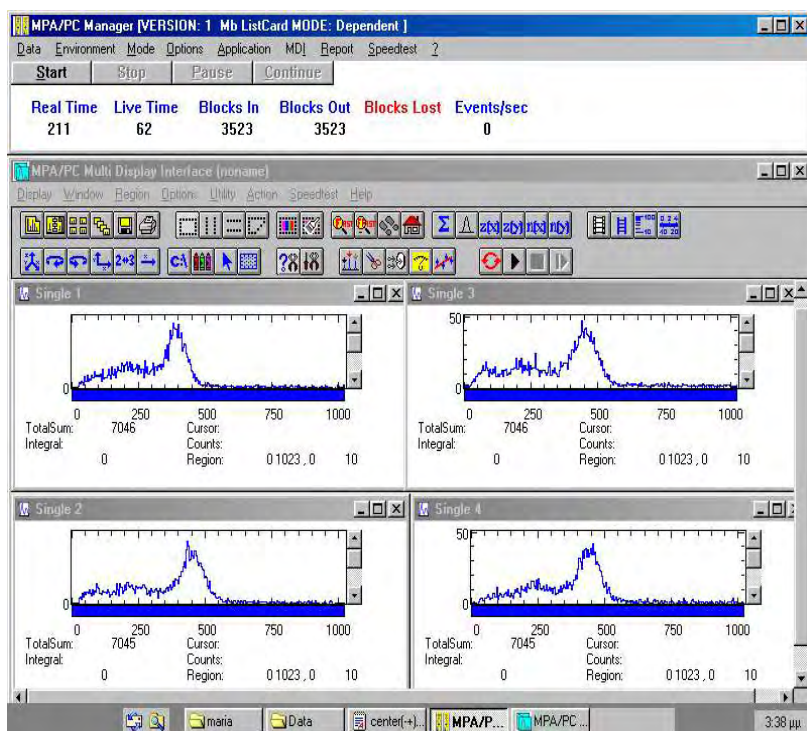
**Σχήμα 4.14.** Ενισχυτές φασματοσκοπίας και επιλογές ρυθμίσεών τους

## Σπινθηρογραφική κάμερα κυκλικού πεδίου 5"

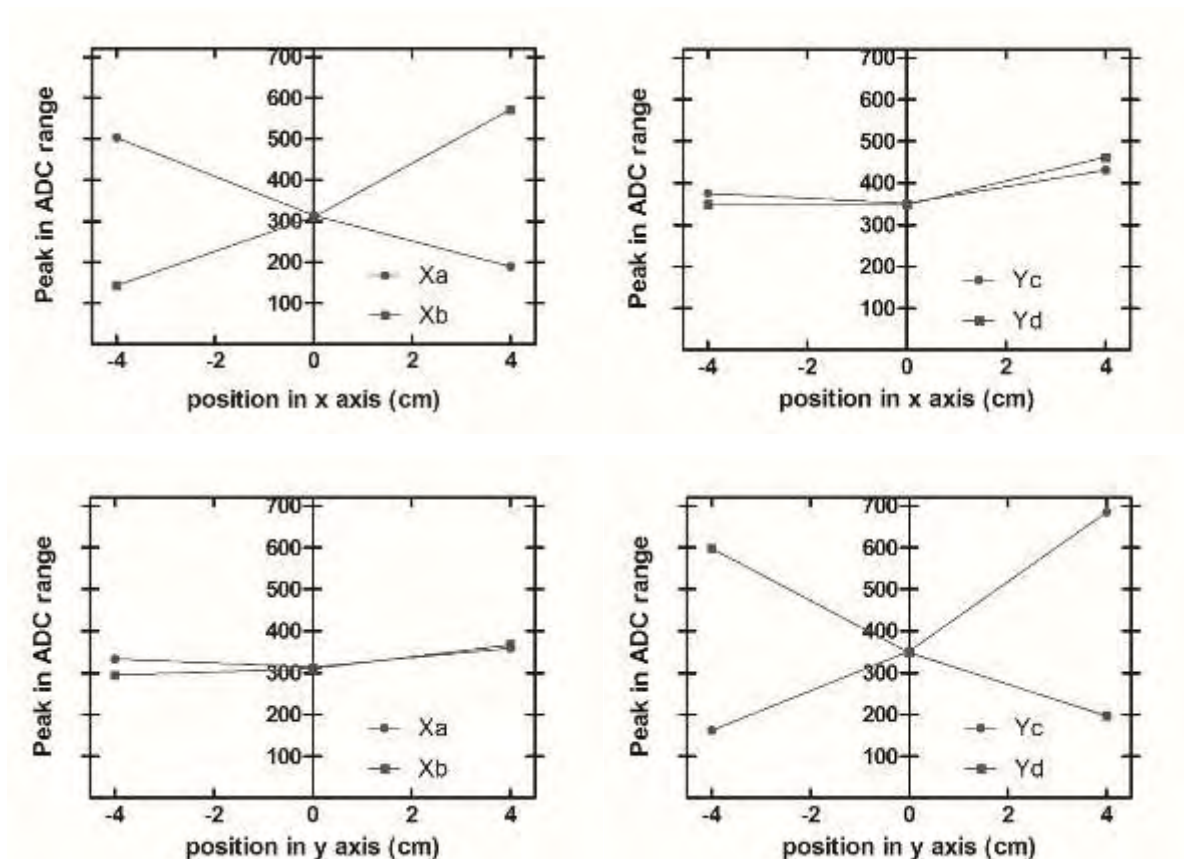
Για τη σωστή ρύθμιση των ενισχύσεων των 4 σημάτων-εξόδων της  $\gamma$  - κεφαλής, πραγματοποιήθηκαν μια σειρά μετρήσεων με στόχο την εξισορρόπηση των σημάτων. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με βάση τον περιορισμό που υπάρχει από τον ψηφιοποιητή, ο οποίος απαιτεί το ύψος των παλμών εισόδου στον ψηφιοποιητή να μην ξεπερνά τα 10V. Το πρωτόκολλο των μετρήσεων αναλύεται ακολούθως.

Αρχικά, σημειακή πηγή διαλύματος  $^{99m}\text{Tc}$  και διαμέτρου 1mm τοποθετήθηκε στο γεωμετρικό κέντρο της  $\gamma$  - κεφαλής και καταγράφηκαν τα σήματα στο λογισμικό MPA/PC Manager. Οι ρυθμίσεις ενίσχυσης των ενισχυτών φασματοσκοπίας επιλέχθηκαν έτσι ώστε οι κορυφές των ιστογραμμάτων των τεσσάρων σημάτων της  $\gamma$  - κεφαλής να καταγράφονται στο ίδιο κανάλι δειγματοληψίας αλλά και στο μέσο του εύρους δειγματοληψίας όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.15.

Εν συνεχεία, η σημειακή πηγή τοποθετήθηκε στις τέσσερις ακραίες θέσεις (-4 cm, 0 cm), (+4 cm, 0 cm), (0 cm, -4 cm) και (0 cm, +4 cm) σχηματίζοντας νοητικά έναν σταυρό. Σε αυτές τις ακραίες θέσεις, με την επιλογή των ρυθμίσεων των ενισχυτών από τη πρώτη μέτρηση, καταγράφονται ομοίως οι κορυφές των ιστογραμμάτων των τεσσάρων σημάτων της  $\gamma$  - κεφαλής στα διαγράμματα του Σχήματος 4.16.



**Σχήμα 4.15.** Σημειακή πηγή στο κέντρο του πεδίου και ρύθμιση σημάτων στο κέντρο του εύρους δειγματοληψίας



**Σχήμα 4.16.** Διαγράμματα καταγεγραμμένων κορυφών σημειακής πηγής στις θέσεις (-4 cm, 0 cm), (+4 cm, 0 cm) (πάνω) και στις θέσεις (0 cm, -4 cm) και (0 cm, +4 cm) (κάτω)

Στα διαγράμματα του Σχήματος 4.16 παρατηρούμε ότι οι κορυφές των σημάτων δεν είναι σωστά εξισορροπημένες. Μεταβάλλοντας τη σημειακή πηγή πάνω στον οριζόντιο άξονα από τη θέση (-4 cm, 0 cm) στη θέση (+4 cm, 0 cm), αναμένουμε οι κορυφές των σημάτων Yc & Yd να καταγράφονται στο ίδιο κανάλι (πάνω δεξιά διάγραμμα) και αντιστοίχως οι κορυφές των σημάτων Xa & Xb (κάτω αριστερά διάγραμμα) μεταβάλλοντας τη σημειακή πηγή πάνω στον κάθετο άξονα από τη θέση (0 cm, -4 cm) στη θέση (0 cm, +4 cm). Στην πρώτη περίπτωση (οριζόντια μετακίνηση) παρατηρούμε μια αυξητική τάση στη θέση (+4 cm, 0 cm), ενώ στη δεύτερη περίπτωση (κάθετη μετακίνηση) οι κορυφές μεταβάλλονται ελαφρώς στη θέση (0 cm, +4 cm). Επίσης, η συμπεριφορά των σημάτων Xa & Xb στην οριζόντια μετακίνηση (πάνω αριστερά διάγραμμα) υποδηλώνει την μικρή απόκλιση των σημάτων καθώς οι κορυφές των σημάτων στις ακραίες θέσεις δεν είναι ίδιες. Μεγαλύτερη απόκλιση παρατηρείται στην περίπτωση των Yc & Yd σημάτων, όπου οι διαφορές στις ακραίες θέσεις είναι μεγαλύτερες (κάτω δεξιά διάγραμμα).

Από τα παραπάνω διαγράμματα συμπεραίνουμε ότι απαιτείται η αύξηση της ενίσχυσης όλων των σημάτων ώστε να καλύπτεται μεγαλύτερο εύρος δειγματοληψίας, αλλά η αύξηση της ενίσχυσης του σήματος Xa σε σχέση με το σήμα Xb να είναι μεγαλύτερη όπως και αυτή του σήματος Yd σε σχέση με αυτή του σήματος Yc. Το συγκεκριμένο σετ μετρήσεων επαναλαμβάνεται έως ότου η απόκλιση των σημάτων να είναι της τάξης του 5%.

#### 4.3.2 Ψηφιοποιητής και πολυκάναλος αναλυτής

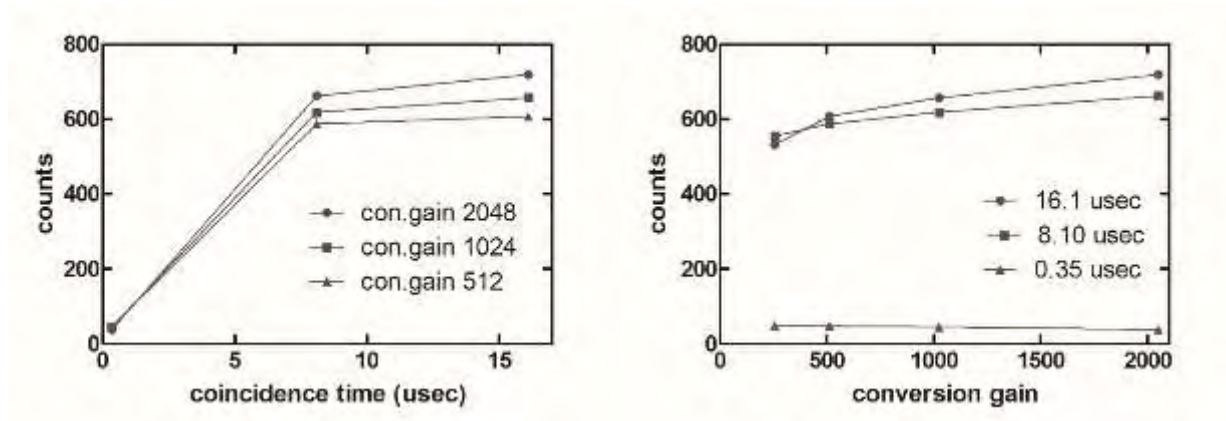
Οι βασικές ρυθμίσεις του ADC είναι δυο: α) ο αριθμός των καναλιών ψηφιοποίησης και β) το ύψος κατώτατου και ανώτατου κατωφλίου των παλμών εισόδου.

- Αριθμός καναλιών ψηφιοποίησης (conversion gain): Οι επιλογές του ADC διακρίνονται στους αριθμούς 256 ( $2^8$ ), 512 ( $2^9$ ), 1024 ( $2^{10}$ ) και 2048 ( $2^{11}$ ). Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των καναλιών ψηφιοποίησης, τόσο μεγαλύτερη η ακρίβεια με την οποία αναπαρίσταται ο παλμός ψηφιακά. Γι' αυτό το λόγο σε όλες τις μετρήσεις έχει επιλεγεί ο αριθμός 2048 στις ρυθμίσεις της μονάδας του ADC αλλά και στις αντίστοιχες ρυθμίσεις στο λογισμικό MPA/PC Manager. Να σημειωθεί ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των καναλιών ψηφιοποίησης, αντίστοιχα αυξάνεται και ο χρόνος που χρειάζεται ο ADC για την ψηφιοποίηση του σήματος (conversion time), όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.10. Η παράμετρος αυτή μελετάται στη συνέχεια της παρούσας ενότητας.
- Κατώτατο και ανώτατο κατώφλι ψηφιοποίησης (Low-Level Discriminator-LLD, Upper-Level Discriminator-ULD): οι επιλογές του κατώτατου και ανώτατου κατωφλίου καθορίζουν τα όρια των παλμών εισόδου που μπορούν να ψηφιοποιηθούν από τον ADC. Ως ανώτατο κατώφλι επιλέχθηκε το άνω όριο του ADC που ορίζεται από τον κατασκευαστή. Το κατώτατο κατώφλι επιλέχθηκε με κριτήριο την ελαχιστοποίηση του επιπέδου θορύβου που εισάγεται στον ADC χωρίς τη χρήση ραδιενεργής πηγής, δηλαδή τη μη-ψηφιοποίηση παλμών όταν η  $\gamma$  - κάμερα είναι ανενεργή.

Η βασική παράμετρος του πολυκάναλου αναλυτή η οποία επηρεάζει την απόδοση της  $\gamma$  - κάμερας είναι ο χρόνος σύμπτωσης των σημάτων (coincidence time). Η θέση πρόσπτωσης ενός φωτονίου ορίζεται από το κέντρο βάρους των τεσσάρων σημάτων, τα οποία σήματα πρέπει να καταγραφούν εντός ενός συγκεκριμένου χρονικού παραθύρου. Το χρονικό αυτό διάστημα ορίζεται ως ο χρόνος σύμπτωσης από τον πολυκάναλο αναλυτή. Οι επιλογές του συστήματος για τον χρόνο σύμπτωσης είναι 0.35 usec, 0.60 usec, 0.85 usec, 1.10 usec, 3.10 usec, 8.10 usec, 16.10 usec.

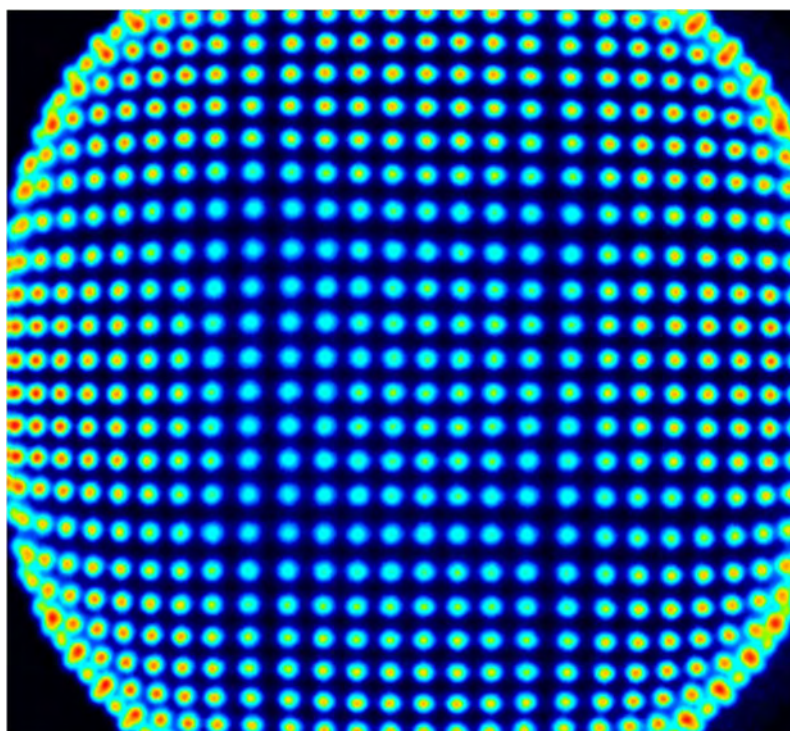
Με βάση τις ρυθμίσεις του ADC που επιλέχθηκαν πραγματοποιήθηκε ένα σετ μετρήσεων για να μελετηθεί η επίδραση του χρόνου σύμπτωσης στην επίδοση του συστήματος. Οι μετρήσεις διεξήχθησαν με ένα τριχοειδές διαλύματος  $^{99m}\text{Tc}$  και ενεργότητας 130 MBq, το οποίο τοποθετήθηκε σε απόσταση 20 cm από το κέντρο της κεφαλής. Η κάθε μέτρηση διήρκεσε 180 sec. Το αριστερό διάγραμμα του Σχήματος 4.17 απεικονίζει τον αριθμό των καταγεγραμμένων φωτονίων σε σχέση με τις επιλογές χρόνου σύμπτωσης για διαφορετικούς αριθμούς καναλιών ψηφιοποίησης. Το δεξιό διάγραμμα απεικονίζει τον αριθμό των καταγεγραμμένων φωτονίων σε σχέση με τις επιλογές αριθμού καναλιών ψηφιοποίησης για διαφορετικούς χρόνους σύμπτωσης. Από τα διαγράμματα παρατηρούμε ότι και στις δυο περιπτώσεις οι καμπύλες κινούνται παράλληλα και ο συνδυασμός με τον υψηλότερο αριθμό καταγεγραμμένων φωτονίων είναι η επιλογή του μέγιστου αριθμού καναλιών ψηφιοποίησης (όπως είχε επιλεγεί και στα προηγούμενα βήματα) και του μεγαλύτερου χρόνου σύμπτωσης, 16.1 usec.



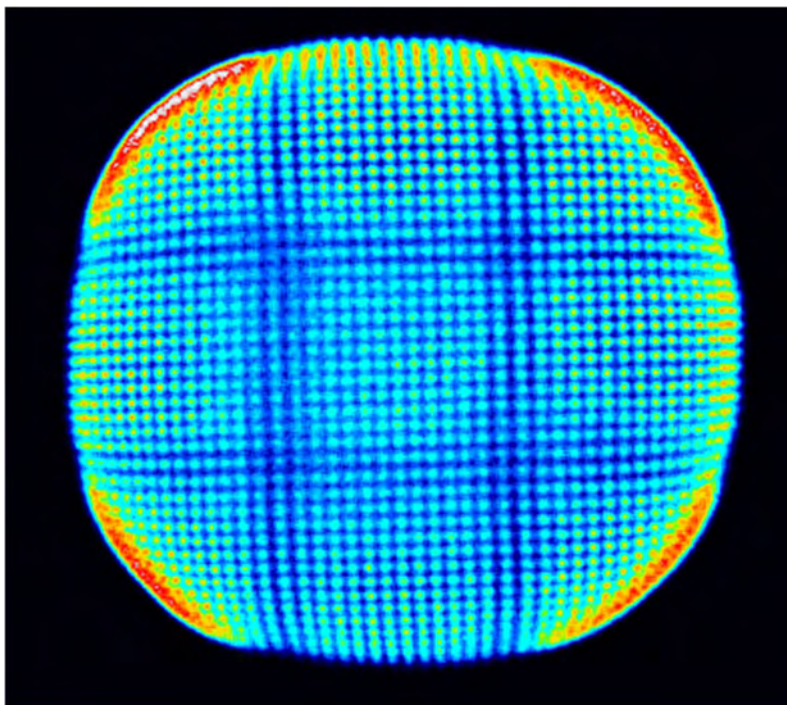


**Σχήμα 4.17.** Διάγραμμα καταγεγραμμένου αριθμού φωτονίων σε σχέση με τις επιλογές χρόνου σύμπτωσης για διαφορετικούς αριθμούς καναλιών ψηφιοποίησης (αριστερά) και διάγραμμα καταγεγραμμένου αριθμού φωτονίων σε σχέση με τις επιλογές αριθμού καναλιών ψηφιοποίησης για διαφορετικούς χρόνους σύμπτωσης (δεξιά)

Με βάση όλες τις προαναφερόμενες ρυθμίσεις στις ηλεκτρονικές μονάδες του συστήματος εξήχθησαν πρωτογενείς εικόνες, οι οποίες απεικονίζονται στο Σχήμα 4.18 και Σχήμα 4.19 και διακρίνονται ευκρινώς όλες οι κυψελίδες των διακριτοποιημένων σπινθηριστών. Και στις δυο περιπτώσεις αλλά κυρίως στο Σχήμα 4.19 (η οποία είναι ευθέως συγκρίσιμη με το Σχήμα 4.13) παρατηρούμε ότι οι κυψελίδες στα άκρα του πεδίου του φωτοπολλαπλασιαστή δεν είναι ευδιάκριτες. Η αδυναμία αυτή δεν οφείλεται στις ρυθμίσεις των ηλεκτρονικών αλλά στον τρόπο υπολογισμού του σημείου πρόσπτωσης του φωτονίου από τον τύπο του Anger, όπως έχει αναφερθεί στην Ενότητα 4.2.4.



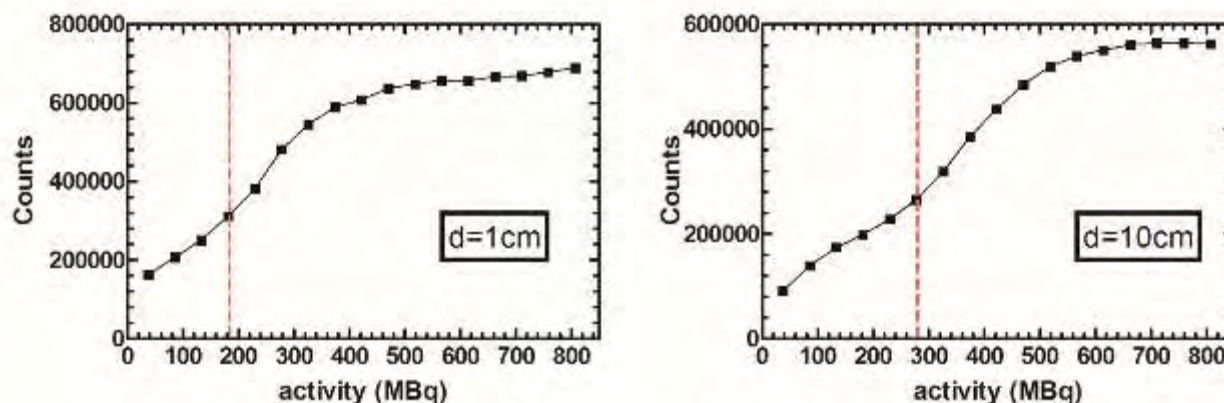
**Σχήμα 4.18.** Πρωτογενής εικόνα διακριτοποιημένου σπινθηριστή CsI(Tl) με κυψελίδες 3x3x5 mm<sup>3</sup>



**Σχήμα 4.19.** Πρωτογενής εικόνα διακριτοποιημένου σπινθηριστή CsI(Tl) με κυψελίδες 2x2x3 mm<sup>3</sup>

Εφόσον έχει ολοκληρωθεί η βελτιστοποίηση των ηλεκτρονικών του συστήματος, διερευνήθηκε το σημείο κορεσμού, δηλαδή η μέγιστη ποσότητα ραδιενέργειας που μπορεί να ανιχνεύσει η γ - κάμερα χωρίς προβλήματα.

Για τη μελέτη του κορεσμού χρησιμοποιήθηκαν δυο πηγές τεχνητίου με διαφορετικό μέγεθος, διαμέτρου 1 cm και διαμέτρου 10 cm, ενεργότητας 37 MBq. Η ενεργότητα της πηγής αυξήθηκε σταδιακά μέχρι τα 806.6 MBq, με βήμα 48.1 MBq. Στη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκε ο κρύσταλλος με κυψελίδες 2 mm x 2 mm γιατί αναμένεται το σημείο κορεσμού του να είναι μικρότερο σε σχέση με τον κρύσταλλο 3 mm x 3 mm λόγω των περισσότερων ανεξάρτητων κυψελίδων. Οι πηγές τεχνητίου τοποθετήθηκαν απευθείας πάνω στον κατευθυντήρα και καταγράφηκε ο αριθμός των φωτονίων στο λογισμικό του συστήματος. Το αριστερό διάγραμμα του Σχήματος 4.20 αφορά την πηγή διαμέτρου 1cm και το δεξί την πηγή που καλύπτει όλο το πεδίο. Παρατηρείται ότι το σημείο κορεσμού για τις δυο πηγές είναι διαφορετικό; στην πρώτη περίπτωση ο κορεσμός σημειώνεται στα 185 MBq, ενώ στην δεύτερη στα 277.5 MBq. Η συμπεριφορά αυτή είναι αναμενόμενη καθώς όσο περισσότερο συγκεντρωμένη είναι η ενεργότητα τόσο μικρότερη είναι η δυνατότητα των ηλεκτρονικών να διαχωρίσουν τους παλμούς που παράγει η πηγή (φαινόμενο pile-up) αλλά και η χρονική δυνατότητα επεξεργασίας των σημάτων (dead-time). Για τη σωστή λειτουργία του συστήματος συνιστάται η ενεργότητα της πηγής να μην ξεπερνά τα 148 MBq.



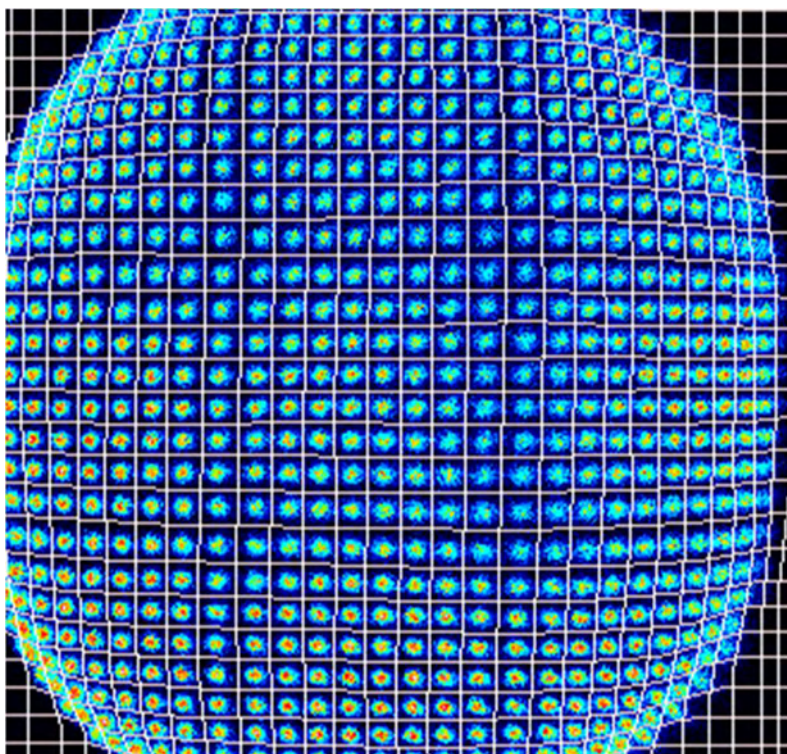
Σχήμα 4.20. Διαγράμματα μελέτης κορεσμού του συστήματος με κρύσταλλο CsI(Tl) 2x2x3 mm<sup>3</sup>

#### 4.4 Διόρθωση ομοιογένειας γ - κεφαλής

Βασική παράμετρος για την ορθή λειτουργία της γ - κάμερας που βασίζεται σε διακριτοποιημένους σπινθηριστές είναι η διόρθωση ομοιογένειας του πεδίου. Όπως είναι εμφανές στο Σχήμα 4.18 και Σχήμα 4.19, η απόκριση κάθε κυψελίδας του σπινθηριστή δεν είναι ομοιογενής λόγω κατασκευής ή/και λόγω της δομής και των ηλεκτρονικών του φωτοπολλαπλασιαστή. Γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η διαδικασία διόρθωσης αυτής της ομοιογένειας. Βιβλιογραφικά, η μέθοδος που ακολουθείται περιλαμβάνει τη σχεδίαση του πλέγματος του σπινθηριστή για την χαρτογράφηση όλων των κυψελίδων και εν συνεχεία την εφαρμογή του πλέγματος στην πρωτογενή εικόνα του διακριτοποιημένου κρυστάλλου για την παραγωγή της αθροισμένης εικόνας με την οποία διορθώνονται όλες οι παραγόμενες εικόνες του συστήματος <sup>135,136</sup>. Το λογισμικό σχεδίασης του πλέγματος αναπτύχθηκε κατά τα πρώτα βήματα εκπόνησης του διδακτορικού και περιγράφεται αναλυτικά στο Παράρτημα Α. Τα πειραματικά βήματα για τη διόρθωση της ομοιογένειας που ακολουθήθηκαν περιγράφονται στις επόμενες παραγράφους.

Αρχικά, αφαιρείται ο κατευθυντήρας και ακτινοβολείται η γ - κάμερα με τη χρήση σημειακής πηγής <sup>99m</sup>Tc, τοποθετημένης στο κέντρο του πεδίου και σε απόσταση τετραπλάσια της διαμέτρου του πεδίου της γ - κάμερας. Με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται η ομοιόμορφη ακτινοβολήση όλου του πεδίου, όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο NEMA <sup>137</sup>. Η ενεργότητα είναι σχετικά χαμηλή, ~3.7 MBq, έτσι ώστε το σύστημα να μην βρίσκεται σε κατάσταση κορεσμού. Στη συνέχεια σχεδιάστηκε το πλέγμα του κρυστάλλου (Σχήμα 4.21) με το οποίο είναι δυνατή η εύρεση της θέσης (συντεταγμένων) της κάθε κυψελίδας καθώς και το ενεργειακό φάσμα της κάθε κυψελίδας.

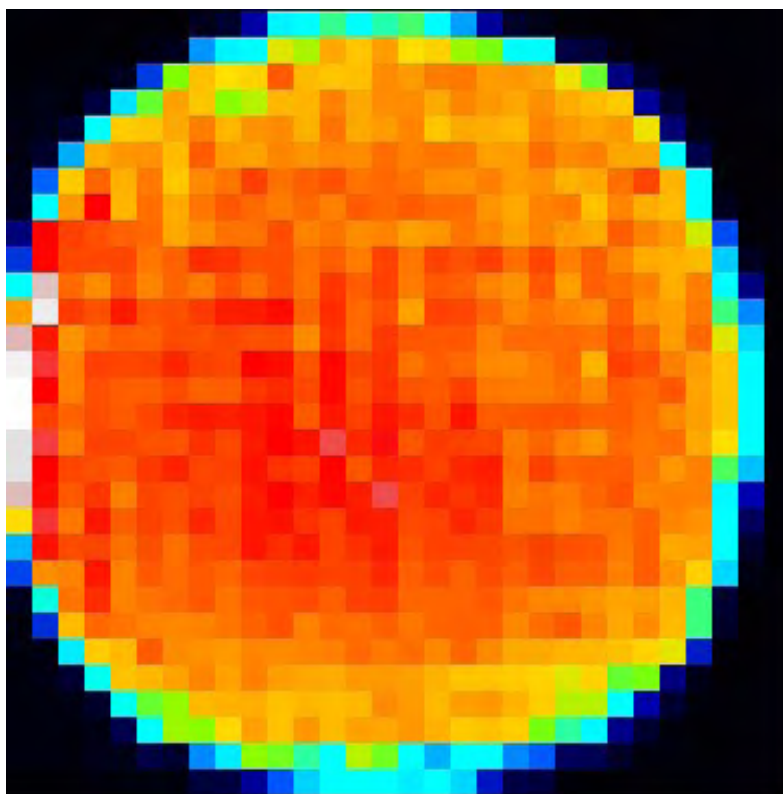




**Σχήμα 4.21.** Πλέγμα χαρτογράφησης σπινθηριστή CsI(Tl)  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$

Η επόμενη μέτρηση γίνεται με τη χρήση του κατευθυντήρα και ομοιόμορφης πηγής  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  που καλύπτει όλο το πεδίο. Με βάση το πλέγμα του σπινθηριστή παράγεται η αθροισμένη εικόνα με την οποία ουσιαστικά κανονικοποιούνται όλες οι παραγόμενες εικόνες της  $\gamma$  - κάμερας. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.22, οι διαστάσεις του τελικού πίνακα διόρθωσης είναι ίσες με τον αριθμό των κυψελίδων σε κάθε διεύθυνση, δηλαδή στη συγκεκριμένη περίπτωση  $30 \times 30$ , με προφανώς μηδενικές τιμές για όσες κυψελίδες είναι εντός του τετραγώνου, αλλά εκτός του κύκλου και δεν αντιστοιχούν στην περιοχή του σπινθηριστή.





**Σχήμα 4.22.** Αθροισμένη εικόνα για τη διόρθωση της ομοιογένειας του πεδίου

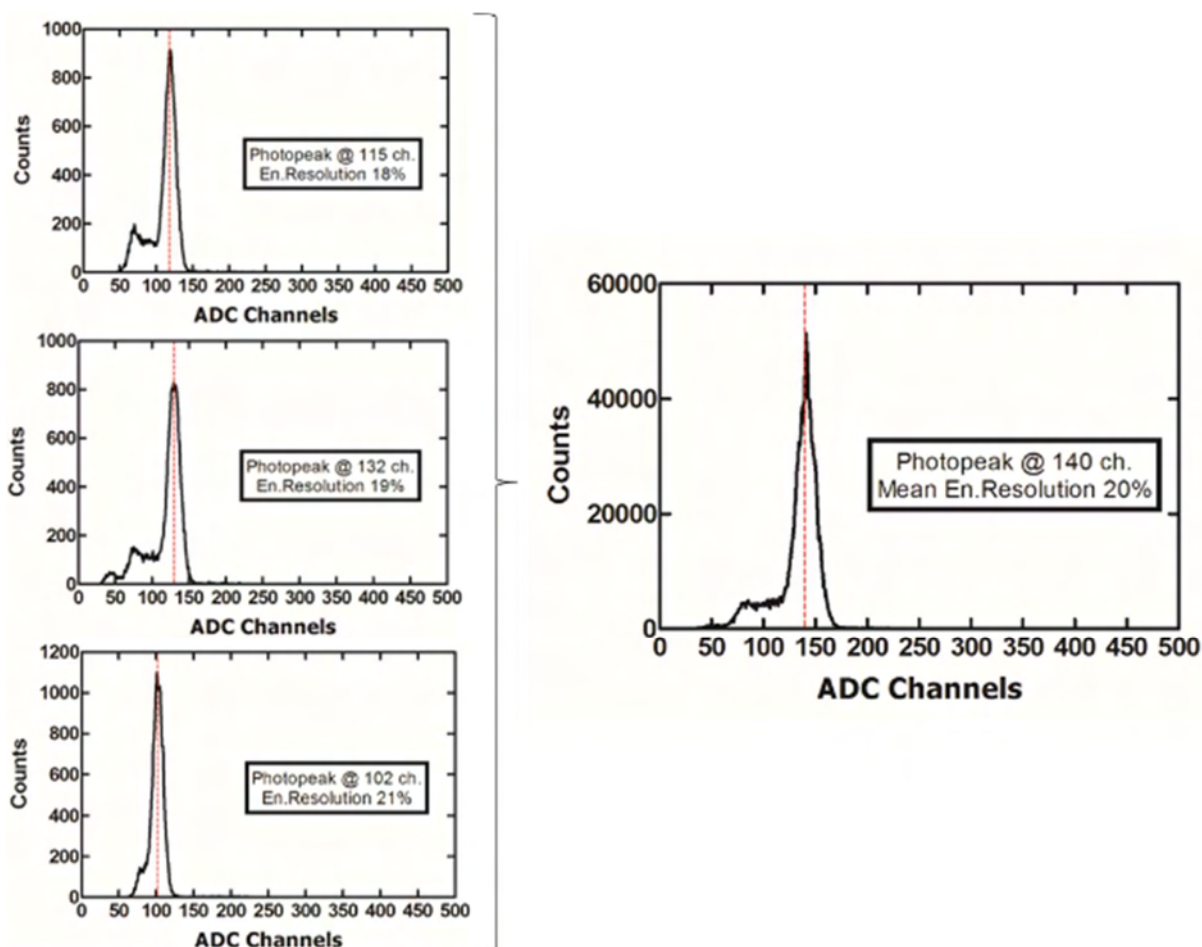
#### 4.5 Διόρθωση ενεργειακού φάσματος

Σε όλες τις σπινθηρογραφικές εικόνες εφαρμόζεται ένα ενεργειακό παράθυρο 20% για την απόρριψη σκεδαζόμενων φωτονίων από διαφορετικές πηγές. Για την εφαρμογή αυτού του ενεργειακού παραθύρου πρέπει να γνωρίζουμε το ενεργειακό φάσμα του σπινθηριστή της γ - κάμερας. Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, στην περίπτωση του διακριτοποιημένου σπινθηριστή οι κυψελίδες του δεν έχουν την ίδια απόδοση και το ενεργειακό φάσμα της κάθε κυψελίδας διαφέρει ως προς την φωτοκορυφή του αλλά και την ενεργειακή του διακριτική ικανότητα. Ειδικά στις κυψελίδες στα άκρα του πεδίου παρατηρείται χειρότερη ενεργειακή διακριτική ικανότητα σε σχέση με το κέντρο καθώς το φως που συλλέγει ο PSPMT είναι λιγότερο. Γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η διόρθωση των ενεργειακών φασμάτων των κυψελίδων του σπινθηριστή για την εφαρμογή ενιαίου ενεργειακού παραθύρου στις τελικές εικόνες.

Με τη βοήθεια του πλέγματος καταγράφονται τα ενεργειακά φάσματα του σπινθηριστή με αύξουσα σειρά και αφού βρεθεί η κάθε φωτοκορυφή δημιουργείται ένας πίνακας διόρθωσης των φασμάτων. Ο πίνακας περιλαμβάνει τις τιμές με τις οποίες πολλαπλασιάζεται η καταγραφόμενη ενέργεια σε κάθε κυψελίδα και τελικά με την άθροιση όλων των ενεργειακών φασμάτων παράγεται το συνολικό κανονικοποιημένο ενεργειακό φάσμα του σπινθηριστή και υπολογίζεται η μέση ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος.

Το Σχήμα 4.23 περιλαμβάνει 3 διαφορετικά ενεργειακά διαγράμματα κυψελίδων στο κέντρο του πεδίου (πάνω αριστερά) και στο άκρο του πεδίου (κάτω αριστερά). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, παρατηρούμε ότι η φωτοκορυφή των φασμάτων καταγράφεται σε διαφορετικό κανάλι του ψηφιοποιητή και η ενεργειακή διακριτική ικανότητα στα άκρα του πεδίου είναι

χειρότερη. Μετά τη διόρθωση, οι φωτοκορυφές των κυψελίδων καταγράφονται στο ίδιο κανάλι και το συνολικό ενεργειακό φάσμα παρουσιάζεται στο δεξί διάγραμμα.



**Σχήμα 4.23.** Ενεργειακά διαγράμματα 3 ανεξάρτητων κυψελίδων (αριστερά) και το κανονικοποιημένο ενεργειακό φάσμα του σπινθηριστή (δεξιά)

## 4.6 Αξιολόγηση και προσομοίωση συστήματος

Μετά τη βελτιστοποίηση των ηλεκτρονικών και τη βαθμονόμηση του συστήματος, πραγματοποιήθηκε μια σειρά μετρήσεων για την αξιολόγηση του συστήματος. Η επαλήθευση των αποτελεσμάτων ολοκληρώθηκε με την προσομοίωση του συστήματος χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό πακέτο Gate v3.1.2. Το GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) αποτελεί μια γενική πλατφόρμα προσομοιώσεων Monte Carlo, που βασίζεται στο γενικότερο πακέτο GEANT4, έχει σχεδιαστεί ειδικά για να εξυπηρετήσει τις ανάγκες των εφαρμογών PET/SPECT, θεωρείται σήμερα στάνταρ πλατφόρμα προσομοίωσης και συντηρείται από το δίκτυο OpenGate Collaboration<sup>138,139</sup>.

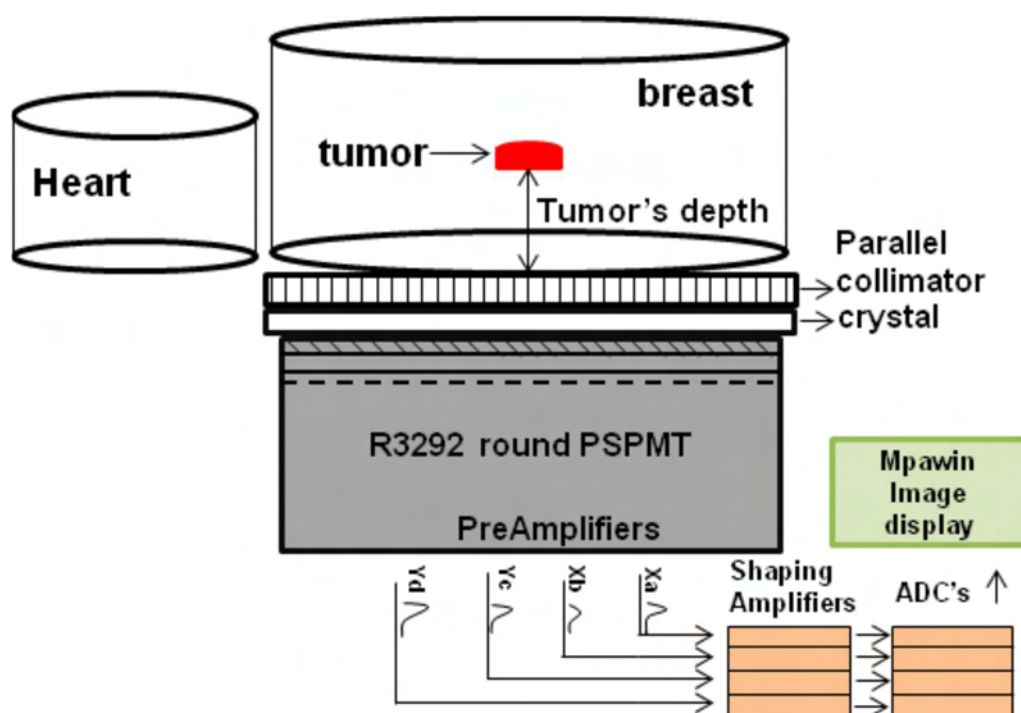
### 4.6.1 Πειραματική διάταξη

Για τη μέτρηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας και της ευαισθησίας του συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ένα τριχοειδές, με εσωτερική διάμετρο 1 mm και μήκος 45 mm. Το τριχοειδές

πληρώθηκε με διάλυμα τεχνητίου  $^{99m}\text{Tc}$ , ενεργότητας 5 MBq και τοποθετήθηκε σε αποστάσεις από 0 mm μέχρι 200 mm από την επιφάνεια του κατευθυντήρα. Η διάρκεια της κάθε μέτρησης ήταν 600 sec και για τη μέτρηση της ευαισθησίας λήφθηκε υπόψιν ο χρόνος ημιζωής του  $^{99m}\text{Tc}$ .

Η παραπάνω πειραματική διάταξη και μέτρηση πραγματοποιήθηκε και με τους δυο διακριτοποιημένους σπινθηριστές, με διαστάσεις κυψελίδων  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  και  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ . Για ευκολία ανάγνωσης, στο εξής «Σύστημα 1» θα αποκαλείται το σύστημα με τον σπινθηριστή με τις μεγαλύτερες κυψελίδες (CsI(Tl)  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ ) και αντίστοιχα «Σύστημα 2» το σύστημα με τον σπινθηριστή CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$ .

Στη συνέχεια υλοποιήθηκαν μια σειρά μετρήσεων σε ομοιώματα μαστού για την προσεγγιστική αξιολόγηση του συστήματος σε εφαρμογές σπινθηρομαστογραφίας. Το ομοίωμα μαστού αποτελείται από έναν γυάλινο κύλινδρο τοποθετημένο απευθείας πάνω στον κατευθυντήρα της κεφαλής. Το ύψος του κυλίνδρου είναι 60 mm και ο όγκος του 500 ml. Αυτές οι διαστάσεις επιλέχθηκαν ως ένα αντιπροσωπευτικό μέγεθος του μέσου γυναικείου μαστού υπό μερική συμπίεση<sup>70,81</sup>. Ως ομοιώματα όγκων χρησιμοποιήθηκαν πλαστικοί κύλινδροι σε τέσσερις διαφορετικούς όγκους: 1 ml, 0.5 ml, 0.25 ml και 0.075 ml. Τα ομοιώματα όγκων τοποθετήθηκαν σε αποστάσεις 10 mm, 30 mm και 50 mm μέσα στο ομοίωμα μαστού. Ένας δεύτερος κύλινδρος, όγκου 250 ml, τοποθετήθηκε δίπλα στο ομοίωμα μαστού για την μοντελοποίηση της καρδιάς του ασθενή. Η πειραματική διάταξη παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.24.



Σχήμα 4.24. Πειραματική διάταξη αξιολόγησης της 5'' γ - κάμερας

Όλα τα ομοιώματα πληρώθηκαν με διάλυμα τεχνητίου  $^{99m}\text{Tc}$ . Οι αναλογίες ενεργότητας του ομοιώματος μαστού ως προς την καρδιά και ως προς τους όγκους επιλέχθηκαν με βάση τα αποτελέσματα βιοκατανομών από μελέτες συγκέντρωσης ραδιοφαρμάκου<sup>140,141</sup>. Συγκεκριμένα, ο λόγος ομοιώματος καρδιάς-μαστού ήταν 3:1 (0.22 MBq /ml), με το ομοίωμα μαστού να έχει ενεργότητα 0.074 MBq /ml. Οι λόγοι ομοιωμάτων όγκου-μαστού (Tumor : Breast – T:B ratio) ήταν

από 2:1 ως 5:1 στην περίπτωση των όγκων 0.25 ml, 0.5 ml και 1 ml και 5:1 ως 7:1 στην περίπτωση του όγκου 0.075 ml. Αυτές οι τιμές επιλέχθηκαν με βάση τη βιβλιογραφία ως προς τον χαμηλότερο λόγο T:B<sup>81,82,142</sup>. Ο χρόνος κάθε μέτρησης ήταν 300 sec, όπως και σε ένα τυπικό σπινθηρογράφημα αν και έχουν αναφερθεί μελέτες με χρόνο εξέτασης 600 sec.

Οι πειραματικές διατάξεις προσομοιώθηκαν επακριβώς στο GATE ως προς τη γεωμετρία και την ενεργότητα των ομοιωμάτων. Για την επαλήθευση της αξιολόγησης των συστημάτων «Σύστημα 1» και «Σύστημα 2», η παράμετρος της ενεργειακής αβεβαιότητας (energy blurring) τέθηκε στο 20% και η χωρική αβεβαιότητα (spatial blurring) στο 3.5 mm για το «Σύστημα 1» και 2.25 mm για το «Σύστημα 2», όπως ορίζονται από τη μετρούμενη ενεργειακή διακριτική ικανότητα και το διάκενο (pitch) των διακριτοποιημένων κρυστάλλων αντίστοιχα.

Η μοναδική διαφοροποίηση της προσομοίωσης με τις πειραματικές μετρήσεις αφορά το ομοίωμα της καρδιάς. Όπως θα αναλυθεί στην Ενότητα 4.7.3 των αποτελεσμάτων, τα σκεδαζόμενα φωτόνια από το ομοίωμα της καρδιάς δεν επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα των εικόνων, λόγω του ότι είναι εκτός του πεδίου της κάμερας, αλλά αυξάνουν σημαντικά τον υπολογιστικό χρόνο της προσομοίωσης. Για αυτούς τους λόγους, η καρδιά δεν συμπεριλήφθηκε στις προσομοιώσεις. Για την πληρότητα της μελέτης, προσομοιώθηκαν τέσσερα επιπλέον ομοιώματα όγκων, 0.14 ml, 0.075 ml, 0.04 ml και 0.02 ml. Οι λόγοι T:B για την περίπτωση του όγκου 0.14 ml κυμάνθηκαν από 3:1 μέχρι 7:1, για τον 0.075 ml από 5:1 μέχρι 8:1 και για τους 0.04 ml και 0.02 ml από 9:1 μέχρι 10:1. Όλοι οι όγκοι τοποθετήθηκαν σε βάθος 10 mm στο ομοίωμα του μαστού.

#### 4.6.2 Μέθοδοι και ανάλυση

Οι παράμετροι της αντίθεσης (contrast) και του σηματοθορυβικού λόγου (Signal-to-Noise-Ratio – SNR) της εικόνας υπολογίστηκαν για την αξιολόγηση και την ακριβή σύγκριση των εικόνων με τα ομοιώματα του μαστού. Η παράμετρος της αντίθεσης δίνεται από την εξίσωση (4.3) και του SNR από την (4.4):

$$Contrast = \frac{Tumor(mean) - Breast(mean)}{Tumor(mean)} * 100\% \quad (4.3)$$

όπου η παράμετρος  $Tumor(mean)$  είναι ο μέσος όρος των κρούσεων της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) του όγκου και η παράμετρος  $Breast(mean)$  είναι ο μέσος όρος των κρούσεων της περιοχής ενδιαφέροντος του υποβάθρου.

$$SNR = \frac{Tumor(sum) - Breast(sum)}{\sqrt{Tumor(sum)}} \quad (4.4)$$

όπου η παράμετρος  $Tumor(sum)$  είναι το άθροισμα των κρούσεων της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) του όγκου και η παράμετρος  $Breast(sum)$  είναι το γινόμενο των στοιχείων της ROI του όγκου επί τον μέσο όρο των κρούσεων της περιοχής ενδιαφέροντος του υποβάθρου.

Οι τιμές της αντίθεσης και του SNR υπολογίζονται στις ενεργειακά διορθωμένες εικόνες, όπως έχει περιγραφεί στην Ενότητα 4.5 αλλά και στις σκεδαζόμενα διορθωμένες εικόνες με τη μέθοδο που θα αναλυθεί στην επόμενη ενότητα. Καμία άλλη μορφοποίηση ή επεξεργασία εικόνας δεν έχει εφαρμοστεί.

#### 4.6.3 Μέθοδος διόρθωσης σκέδασης

Λόγω της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου σε γειτονικά όργανα από το μαστό, εφαρμόστηκε και μια μέθοδος διόρθωσης σκεδαζόμενων φωτονίων. Προκειται για τη μέθοδο αφαίρεσης διπλού ενεργειακού παραθύρου, Dual Energy Window Subtraction Technique (DEWST), αλλά τροποποιημένη και βελτιστοποιημένη για διακριτοποιημένους σπινθηριστές<sup>143,144</sup>. Η μέθοδος αυτή προσφέρει μια εκτίμηση της παραμέτρου της σκέδασης στο ενεργειακό παράθυρο, αξιοποιώντας τα φωτόνια σε ένα χαμηλότερο ενεργειακό παράθυρο. Όπως αναλύθηκε στην Ενότητα 4.5, η κάθε κυψελίδα έχει διαφορετικό ενεργειακό φάσμα και το χαμηλό ενεργειακό παράθυρο της μεθόδου καθορίζεται επίσης ξεχωριστά για κάθε κυψελίδα. Ένα ποσοστό  $k$  της εικόνας με το χαμηλό ενεργειακό παράθυρο αφαιρείται από την τελική εικόνα όπως περιγράφεται στην εξίσωση (4.5):

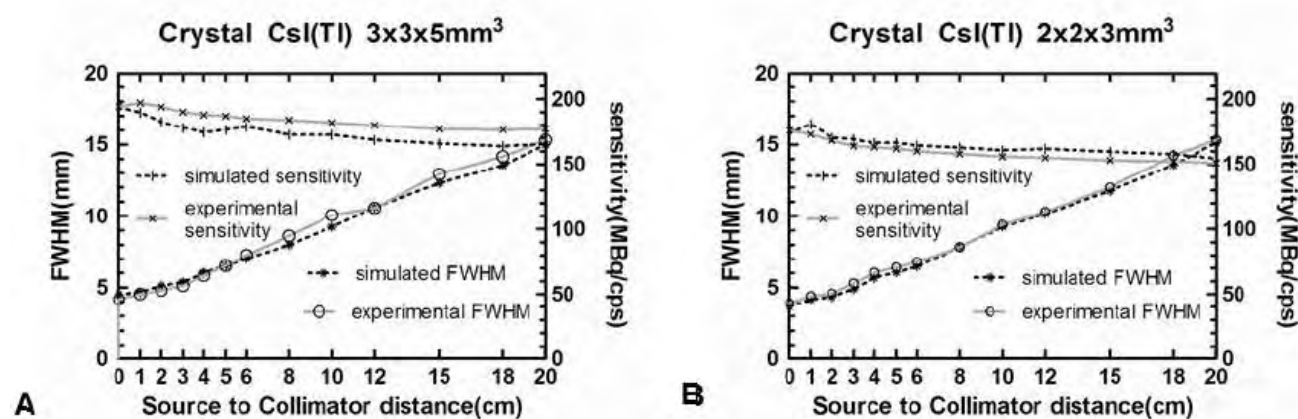
$$C(x) = P(x) - k * L(x) \quad (4.5)$$

όπου  $x$  είναι ο αριθμός της κυψελίδας,  $P(x)$  είναι η τελική εικόνα και  $L(x)$  είναι η εικόνα με το χαμηλό ενεργειακό παράθυρο.

#### 4.7 Αποτελέσματα αξιολόγησης και προσομοίωσης

##### 4.7.1 Αποτελέσματα επιδόσεων

Αρχικά υπολογίστηκε η χωρική διακριτική ικανότητα και η ευαισθησία του «Συστήματος 1» και του «Συστήματος 2» ως προς την απόσταση της πηγής από την επιφάνεια του κατευθυντήρα. Η γραφική για τα δυο συστήματα απεικονίζεται στο Σχήμα 4.25 καθώς και η σύγκριση των πειραματικών αποτελεσμάτων με την προσομοίωση. Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρούμε καλή συμφωνία των αποτελεσμάτων.



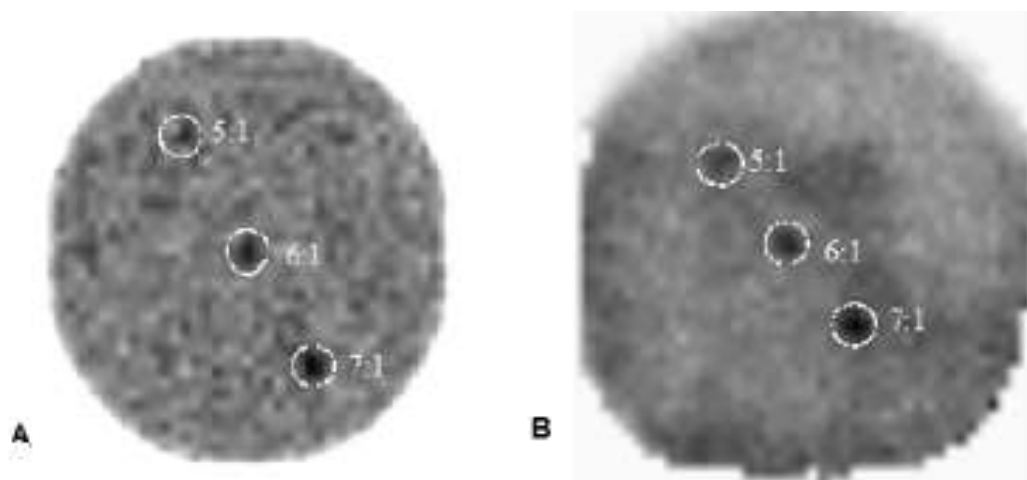
**Σχήμα 4.25.** Χωρική διακριτική ικανότητα και ευαισθησία σε σχέση με την απόσταση πηγής-κατευθυντήρα (Α) για το «Σύστημα 1» (αριστερά) και (Β) για το «Σύστημα 2» (δεξιά)

Η χωρική διακριτική ικανότητα του «Συστήματος 1» κυμαίνεται από 4.3 mm μέχρι 7 mm για αποστάσεις μέχρι 60 mm από τον κατευθυντήρα, ενώ η ευαισθησία μετρήθηκε ίση με 190 cps/MBq σε όλες τις αποστάσεις. Αντίστοιχα για το «Σύστημα 2», οι τιμές της χωρικής διακριτικής ικανότητας κυμαίνονται από 3.6 mm μέχρι 6.5 mm και η ευαισθησία είναι ελαφρώς μειωμένη στα

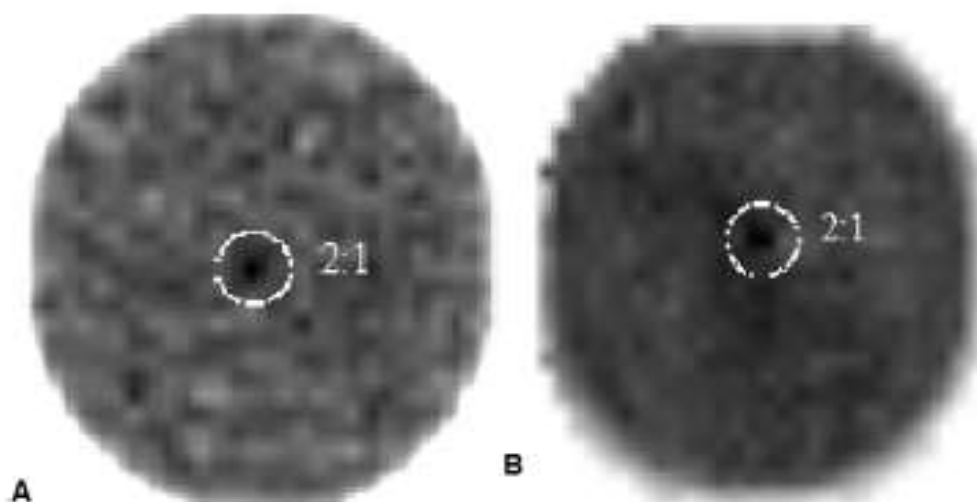
170 cps/MBq. Αυτή η συμπεριφορά είναι αναμενόμενη καθώς το μικρότερο μέγεθος κυψελίδας βελτιώνει τη χωρική διακριτική ικανότητα και ταυτόχρονα μειώνεται η ευαισθησία λόγω των περισσότερων διακένων μεταξύ των κυψελίδων.

#### 4.7.2 Αποτελέσματα ομοιωμάτων μαστού

Εν συνεχεία, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της απεικόνισης και προσομοίωσης των ομοιωμάτων μαστού. Οι εικόνες του Σχήματος 4.26 αντιστοιχούν στο «Σύστημα 2» για την προσομοιωμένη (A) και την πειραματική (B) εικόνα στην περίπτωση του όγκου 0.075 ml με αναλογίες T:B 5:1, 6:1 και 7:1. Το Σχήμα 4.27 παρουσιάζει τα αποτελέσματα (A) της προσομοίωσης και (B) του πειράματος για το «Σύστημα 1» και τον όγκο 0.25 ml σε αναλογία T:B ίση με 2:1.



**Σχήμα 4.26.** «Σύστημα 2», ομοίωμα όγκου 0.075 ml με T:B = 5:1, 6:1, 7:1 (A) προσομοίωση, (B) πείραμα



**Σχήμα 4.27.** «Σύστημα 1», ομοίωμα όγκου 0.25 ml με T:B = 2:1 (A) προσομοίωση, (B) πείραμα

Οι τιμές της αντίθεσης και του SNR συγκεντρώνονται στον Πίνακα 4.1, όπου παρατηρείται καλή συμφωνία στις SNR τιμές και αυξημένη αντίθεση στις πειραματικές μετρήσεις. Οι εικόνες είναι παρόμοιες ποιοτικά, αλλά οι προσομοιωμένες εικόνες τείνουν να είναι πιο ομαλές, λόγω της πιο ομοιόμορφης απόκρισης της προσομοίωσης.

**Πίνακας 4.1.** «Σύστημα 1» & «Σύστημα 2»: Τιμές αντίθεσης και SNR για τους όγκους 0.25 ml & 0.075ml

Μέγεθος Όγκου	Αναλογία T:B	Προσομοίωση		Πείραμα	
		Αντίθεση 100%	SNR	Αντίθεση 100%	SNR
«Σύστημα 1» 0.25 ml	2:1	6	4.9	9	4.6
«Σύστημα 2» 0.075 ml	5:1	7	3.8	11	3.1
0.075 ml	6:1	10	5.0	15	4.2
0.075 ml	7:1	12	6.4	18	6.1

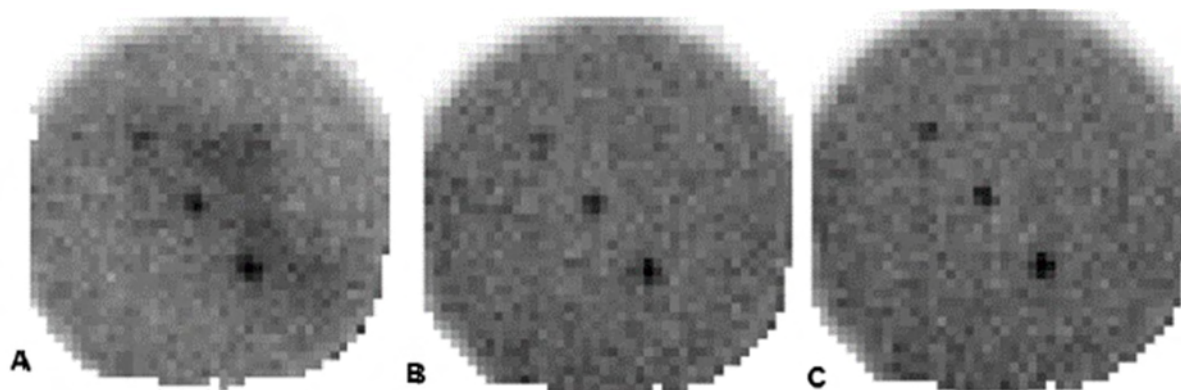
#### 4.7.3 Αποτελέσματα ομοιωμάτων μαστού και καρδιάς

Λόγω του μεγέθους και της τοποθέτησης της κάμερας ως προς το ομοίωμα μαστού, το ομοίωμα της καρδιάς δεν βρίσκεται εντός του πεδίου της κεφαλής με αποτέλεσμα μόνο σκεδαζόμενη ακτινοβολία να επιδρά στο υπόβαθρο των εικόνων. Ο Πίνακας 4.2 περιλαμβάνει κάποια αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα της επίδοσης των δυο συστημάτων με την παρουσία του ομοιώματος καρδιάς. Στο Σχήμα 4.28 παρατηρούνται ελάχιστες διαφορές στις εικόνες μεταξύ τους, όπου (Α) λήψη χωρίς καρδιά, (Β) αριστερός μαστός και (C) δεξιός μαστός με την παρουσία καρδιάς. Οι εικόνες και οι τιμές στον Πίνακα 4.2 έχουν υπολογιστεί χωρίς τη μέθοδο της διόρθωσης της σκέδασης (Ενότητα 4.6.3). Όπως παρατηρείται η παρουσία του ομοιώματος της καρδιάς επιδρά ελάχιστα στις τιμές της αντίθεσης και του SNR και για αυτό το λόγο δεν συμπεριλήφθηκε στις προσομοιώσεις για εξοικονόμηση χρόνου.

**Πίνακας 4.2.** Μετρούμενες τιμές αντίθεσης και SNR με και χωρίς την παρουσία του ομοιώματος καρδιάς

	Αντίθεση 100%			SNR		
	Χωρίς καρδιά	Αριστερός μαστός	Δεξιός μαστός	Χωρίς καρδιά	Αριστερός μαστός	Δεξιός μαστός
«Σύστημα 1» 0.5 ml 5:1, 30 mm βάθος	45.8	45	42.1	15.1	14.4	14.6
«Σύστημα 2» 0.25 ml 4:1, 50 mm βάθος	35	26	32	10.9	8.2	9.9
«Σύστημα 1» 0.075 ml 6:1, 30 mm βάθος	11	9	8	3.0	2.5	2.4

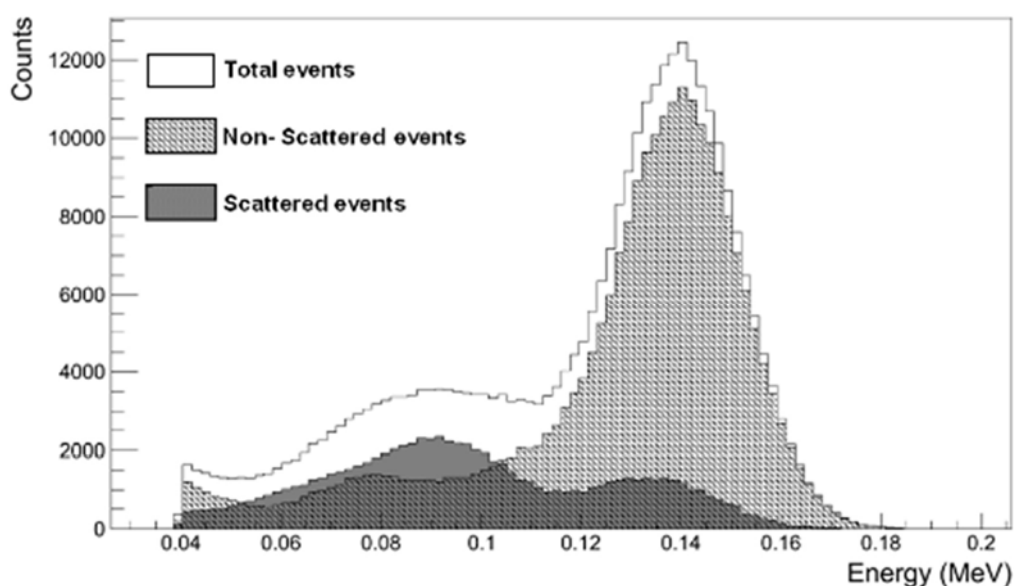




**Σχήμα 4.28.** «Σύστημα 2», όγκος 0.075 ml με T:B = 5:1 (πάνω αριστερά), 6:1 (μέση), 7:1 (κάτω δεξιά). (A) χωρίς καρδιά, (B) αριστερός μαστός με καρδιά, (C) δεξιός μαστός με καρδιά

#### 4.7.4 Αποτελέσματα διόρθωσης σκέδασης

Το πακέτο προσομοίωσης GATE καταγράφει την «ιστορία» κάθε φωτονίου συμπεριλαμβανομένων της τροχιάς, της ενέργειας, του τύπου και του σημείου κρούσης. Έτσι, για να μπορέσουμε να βρούμε το χαμηλό ενεργειακό παράθυρο σκέδασης, χρησιμοποιήσαμε το αρχείο εξόδου από την προσομοίωση και διακρίναμε τα σκεδαζόμενα από τα μη-σκεδαζόμενα φωτόνια. Το συνολικό ενεργειακό φάσμα μιας τυπικής προσομοίωσης μαστού διαγράφεται στο Σχήμα 4.29. Το ιστόγραμμα με τη διακεκομμένη διαγράμμιση αντιπροσωπεύει το ενεργειακό φάσμα όλων των μη-σκεδαζόμενων φωτονίων και το συμπαγές γκρι σκιαγραφημένο ιστόγραμμα περιλαμβάνει τα γεγονότα που έχουν σκεδαστεί τουλάχιστον μια φορά. Το φάσμα με τα σκεδαζόμενα φωτόνια έχει μια κορυφή στα 90keV (χαμηλή ενέργεια) και μια δεύτερη κορυφή εντός της φωτοκορυφής του συνολικού φάσματος, η οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί με μια τυπική ενεργειακή διόρθωση. Επιπρόσθετα, στο ιστόγραμμα των μη-σκεδαζόμενων φωτονίων διακρίνουμε ένα τοπικό ελάχιστο στα 90keV. Καταλήγοντας, το βέλτιστο χαμηλό παράθυρο σκέδασης για τον αλγόριθμο DEWST επιλέγεται στα 90keV.



**Σχήμα 4.29.** Ενεργειακά ιστογράμματα των συνολικών φωτονίων, των μη-σκεδαζόμενων και σκεδαζόμενων γεγονότων σε μια τυπική προσομοίωση μαστού

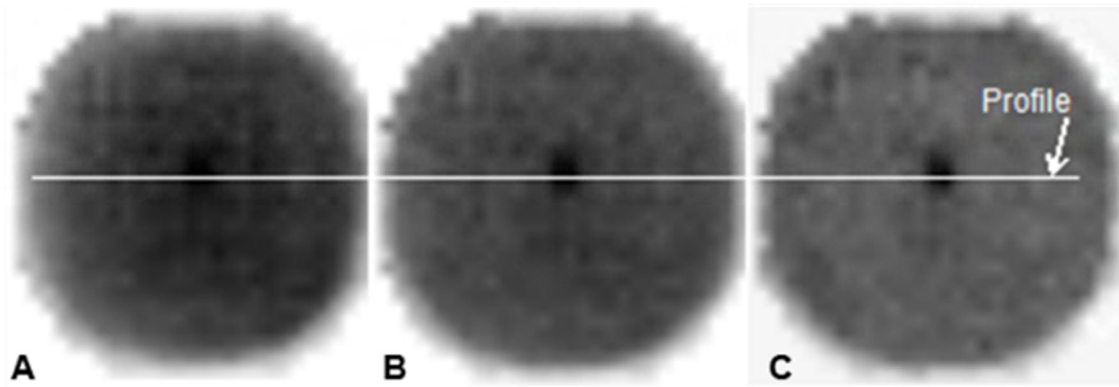


Το εύρος του ενεργειακού παραθύρου για την φωτοκορυφή και τη χαμηλή κορυφή σκέδασης ορίστηκε στο 20%, όσο είναι η μετρούμενη ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος. Στην εξίσωση (4.5), η βέλτιστη τιμή του παράγοντα  $k$  βρέθηκε ίση με 0.5, όπως έχει δημοσιευθεί σε προηγούμενη εργασία <sup>143</sup>. Αυτή η τιμή αντιστοιχεί στην αναλογία των σκεδαζόμενων φωτονίων μεταξύ της κορυφής 140keV και 90keV.

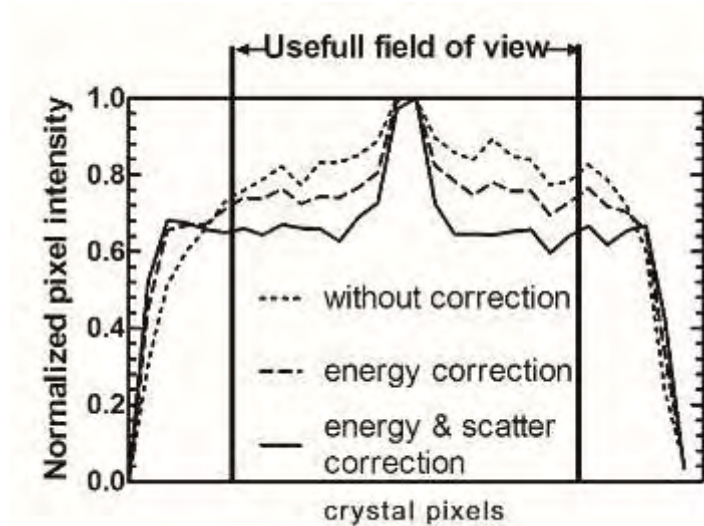
**Πίνακας 4.3.** Τιμές αντίθεσης και SNR με και χωρίς τη διόρθωση σκέδασης

	Αντίθεση 100%			SNR		
	Χωρίς διόρθωση	Ενεργειακή διόρθωση	Διόρθωση Σκέδασης	Χωρίς διόρθωση	Ενεργειακή διόρθωση	Διόρθωση Σκέδασης
«Σύστημα 1», Αριστερός μαστός, 0.075 ml 7:1, 10 mm βάθος	3	11	16	2.2	6.1	7.7
«Σύστημα 2», Δεξιός μαστός, 0.25 ml 5:1, 50 mm βάθος	17	25	31	11.7	13.1	13.7
«Σύστημα 1», GATE, 0.04 ml 10:1, 10 mm βάθος	-	9	10	-	5.3	5.4
«Σύστημα 2», GATE, 0.02 ml 10:1, 10 mm βάθος	-	11	13	-	3.0	3.3

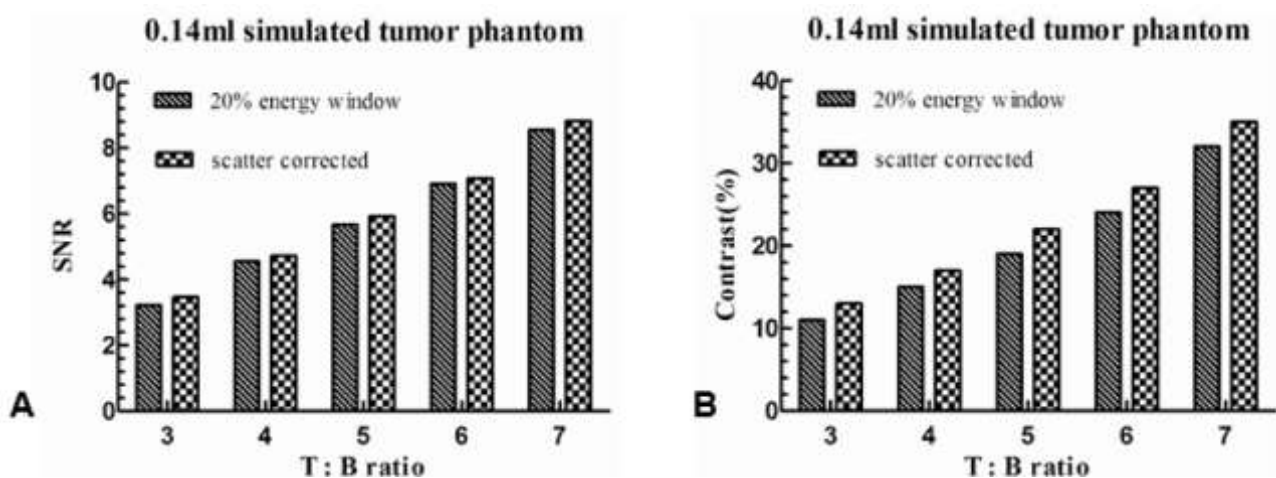
Ο Πίνακας 4.3 συμπεριλαμβάνει τις τιμές της αντίθεσης και του SNR για διάφορες μελέτες ομοιωμάτων. Σε όλες τις περιπτώσεις και οι δυο τιμές είναι σαφώς βελτιωμένες μετά την εφαρμογή της μεθόδου DEWST. Πρέπει να αναφερθεί ότι οι όγκοι 0.04 ml και 0.02 ml είναι ορατοί μόνο όταν εφαρμόζεται το ενεργειακό παράθυρο. Το Σχήμα 4.30 παρουσιάζει τις πρωτογενείς εικόνες του «Συστήματος 1» πριν και μετά την εφαρμογή του 20% ενεργειακού παραθύρου και της διόρθωσης σκέδασης σε ένα αριστερό μαστό (με παρουσία ομοιώματος καρδιάς) με όγκο 0.25 ml σε βάθος 30 m και με λόγο T:B=3:1. Το κανονικοποιημένο προφίλ των τριών εικόνων απεικονίζεται στο Σχήμα 4.31. Η βελτίωση των προφίλ είναι εμφανής μετά την εφαρμογή των διορθώσεων σκέδασης. Το υπόβαθρο εμφανίζεται πιο ομοιόμορφο και ο όγκος διαχωρίζεται περισσότερο. Τελικά, το Σχήμα 4.32 αφορά την προσομοίωση του «Συστήματος 2» για την απεικόνιση όγκου 0.14 ml με αναλογία T:B από 3:1 ως 7:1 σε βάθος 10 mm. Σε όλες τις περιπτώσεις οι τιμές της αντίθεσης και του SNR είναι βελτιωμένες μετά την εφαρμογή της DEWST.



**Σχήμα 4.30.** «Σύστημα 1» αριστερός μαστός, όγκος 0.25 ml με T:B=3:1 σε βάθος 30 mm. (A) Πρωτογενής εικόνα χωρίς διόρθωση, (B) με 20% ενεργειακό παράθυρο και (C) με 20% ενεργειακό παράθυρο και διόρθωση σκέδασης



**Σχήμα 4.31.** Κανονικοποιημένα προφίλ του Σχήματος 4.30



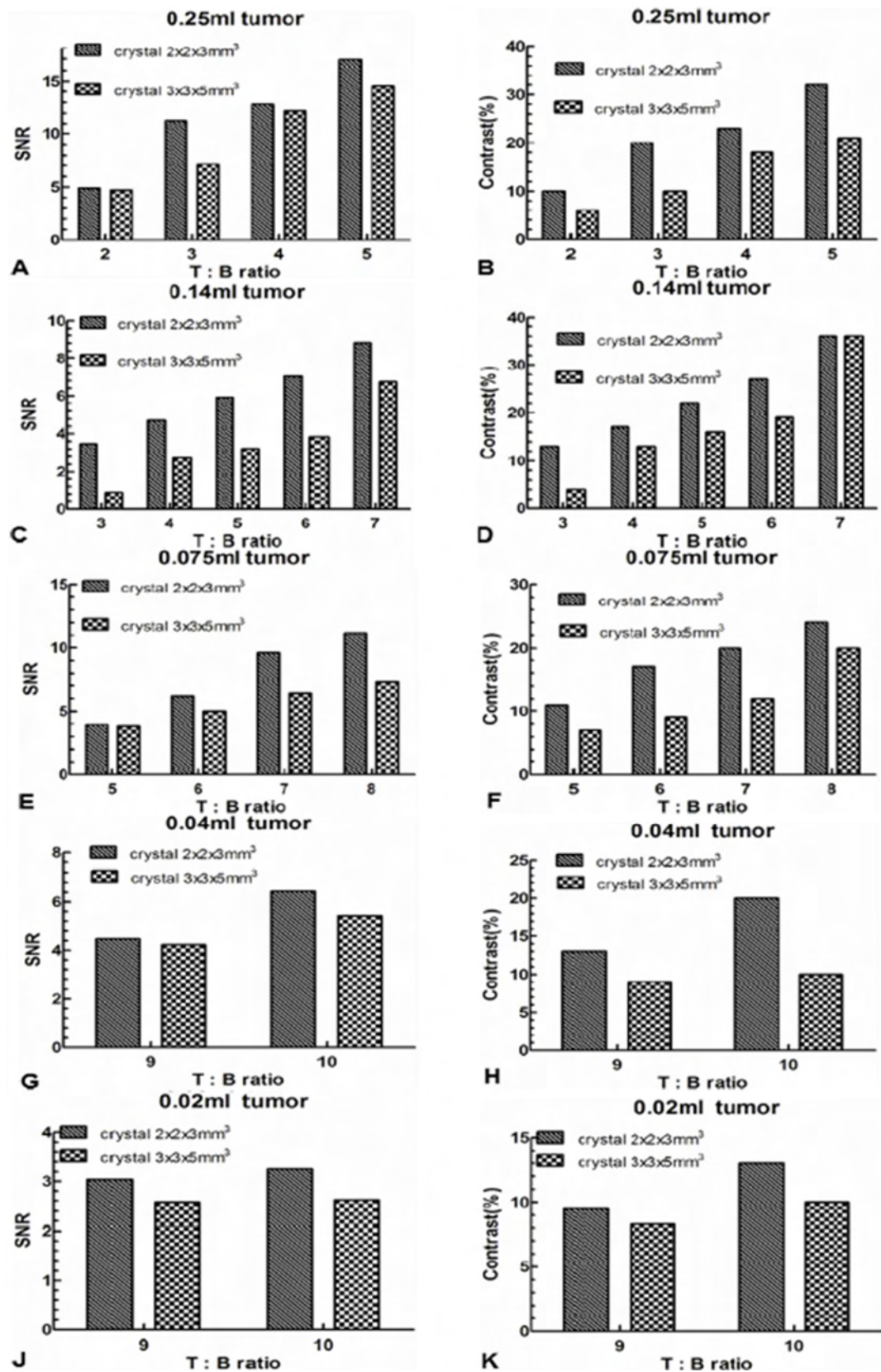
**Σχήμα 4.32.** «Σύστημα 2», προσομοίωση όγκου 0.14 ml σε διάφορες αναλογίες και σε βάθος 10 mm. (A) τιμές αντίθεσης, (B) τιμές SNR

#### 4.7.5 Αποτελέσματα προσομοίωσης

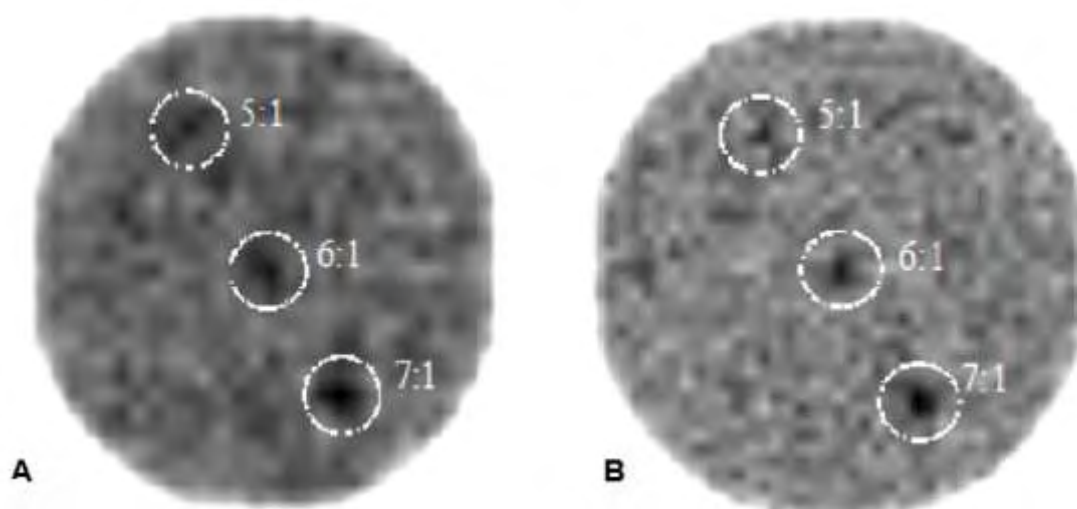
Στο Σχήμα 4.33 συγκεντρώνονται τα ποσοτικά αποτελέσματα των προσομοιώσεων για διαφορετικούς όγκους. Για κάθε ομοίωμα όγκου και διαφορετικές αναλογίες T:B σε βάθος 10 mm, υπολογίσαμε τις τιμές της αντίθεσης και του SNR. Η ανάλυση αφορά και τα δυο συστήματα για την πληρέστερη σύγκρισή τους.

Σε όλες τις περιπτώσεις, ο σπινθηριστής με το μικρότερο μέγεθος κυψελίδας προσφέρει καλύτερες τιμές αντίθεσης και SNR, εκτός από τις περιπτώσεις που ο όγκος δεν είναι διακριτός. Ο όγκος 0.04 ml είναι το όριο ανιχνεύσιμων όγκων, ενώ ο όγκος 0.02 ml δεν είναι διακριτός ούτε για υψηλές αναλογίες T:B = 9:1 ή 10:1.

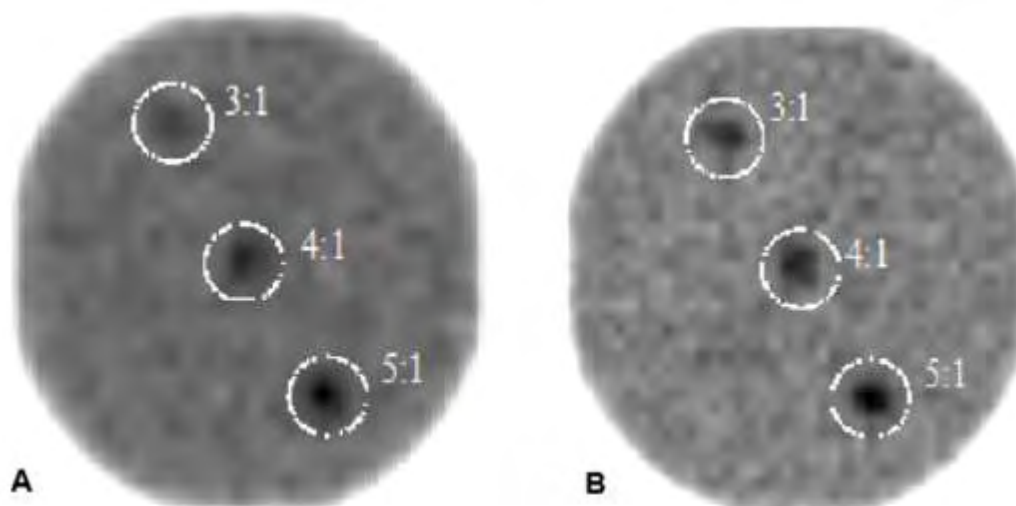
Η περίπτωση του όγκου 0.075 ml σε βάθος 10 mm και σε αναλογίες από 5:1 ως 7:1 και για τα δυο συστήματα παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.34. Το Σχήμα 4.35 αντιστοιχεί στην περίπτωση όγκου 0.25 ml σε βάθος 10 mm και σε αναλογίες από 3:1 ως 5:1. Και στις δυο περιπτώσεις όλοι οι όγκοι είναι διακριτοί, αλλά η ποιότητα των εικόνων του «Συστήματος 2» είναι υψηλότερη.



**Σχήμα 4.33.** Τιμές αντίθεσης και SNR για τους προσομοιωμένους όγκους 0.25 ml, 0.14 ml, 0.075 ml, 0.04 ml και 0.02 ml και για τα δυο συστήματα



**Σχήμα 4.34.** (A) «Σύστημα 1», όγκοι 0.075 ml με T:B = 5:1 (πάνω αριστερά), 6:1 (μέση), 7:1 (κάτω δεξιά), (B) Αντίστοιχα για το «Σύστημα 2»



**Σχήμα 4.35.** (A) «Σύστημα 1», όγκοι 0.25 ml με T:B = 3:1 (πάνω αριστερά), 4:1 (μέση), 5:1 (κάτω δεξιά), (B) Αντίστοιχα για το «Σύστημα 2»

## 4.8 Συμπεράσματα και Συζήτηση

Αν και η γεωμετρία που επιλέχθηκε για την προσομοίωση του μαστού, των όγκων και της καρδιάς ήταν αρκετά απλή, υπάρχουν αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν αυτή την προσέγγιση για την αξιολόγηση και τη βελτιστοποίηση σπινθηρογραφικών τεχνικών και των χαρακτηριστικών είτε κλινικών<sup>142,144–146</sup> είτε εξειδικευμένων συστημάτων απεικόνισης<sup>146,147</sup>. Οι κλινικές μελέτες είναι προφανώς πολύπλοκες, αλλά ακόμα και αυτά τα απλά ομοιώματα μπορούν να χαρακτηρίσουν τα όρια του συστήματος και να υποδείξουν πιθανές βελτιώσεις στην επιλογή των υλικών ή στο σύστημα απόκτησης δεδομένων. Οι τεχνικές Monte Carlo προσφέρουν τα εργαλεία για τη μοντελοποίηση τέτοιων ομοιωμάτων, την πιστοποίηση των προσομοιώσεων με πειραματικά δεδομένα και τέλος την προσομοίωση περισσότερο ρεαλιστικών σεναρίων<sup>82,148</sup>. Παραταύτα,

υπάρχουν πολύ λίγες δημοσιεύσεις με σύγκριση πειραματικών αποτελεσμάτων και προσομοιώσεων, όπως αυτή από τους Belcarì et al.<sup>149</sup>. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να μελετηθούν περιπτώσεις που δεν μπορούν να αναπαρασταθούν με τα πειραματικά ομοιώματα λόγω τεχνικών δυσκολιών ή ανάλυσης των δεδομένων για να βρεθούν οι παράμετροι που μειώνουν την ποιότητα της εικόνας και να διορθωθούν. Λαμβάνοντας υπόψιν τις ήδη δημοσιευμένες εργασίες, ο στόχος αυτής της μελέτης και η διαδικασία που ακολουθήθηκε αφορούσε ακραίες περιπτώσεις και συνθήκες. Η σπινθηρομαστογραφία με PSPMTs είναι ένα ανοικτό πεδίο έρευνας, ιδιαίτερα από τεχνολογικής απόψεως. Αρκετές ομάδες έχουν σχεδιάσει και αναπτύξει εξειδικευμένα συστήματα σπινθηρομαστογραφίας βασισμένα σε PSPMTs, σπινθηριστές, κατευθυντήρες και διάφορες γεωμετρίες. Στα περισσότερα συστήματα ο κατευθυντήρας είναι ο ίδιος τύπος που χρησιμοποιείται στις κλινικές κάμερες για απεικόνιση <sup>99m</sup>Tc, αν και αυτό το κομμάτι θα μπορούσε να βελτιστοποιηθεί περαιτέρω<sup>150</sup>. Ο βασικός παράγοντας που επηρεάζει την απόδοση αυτών των συστημάτων είναι τα χαρακτηριστικά του σπινθηριστή. Στην πλειοψηφία τους, τα εξειδικευμένα συστήματα βασίζονται στην οπτική σύζευξη διακριτοποιημένων σπινθηριστών με PSPMTs, καθώς προσφέρουν υψηλή εστίαση της δέσμης φωτός και κατά συνέπεια διατηρούν την πληροφορία της θέσης. Το υλικό του σπινθηριστή καθορίζει το φως εξόδου και το ποσοστό συλλογής του από τον φωτοπολλαπλασιαστή, συνεπώς επηρεάζεται η ευαισθησία και η ενεργειακή διακριτική ικανότητα. Από την άλλη πλευρά, οι διαστάσεις της κυψελίδας επηρεάζουν τη χωρική διακριτική ικανότητα, η οποία είναι συγκρίσιμη με το μέγεθός της, δεδομένου ότι οι οπές του κατευθυντήρα έχουν μικρότερο μέγεθος από αυτό της κυψελίδας. Υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα μπορεί να επιτευχθεί με κατάλληλους κατευθυντήρες και μέγεθος κυψελίδας <1mm. Βέβαια τόσο υψηλές επιδόσεις είναι απαραίτητες για την απεικόνιση μικρών ζώων (μυών), όπου η παράμετρος της ευαισθησίας σε κάποιες περιπτώσεις δεν είναι τόσο σημαντική και μπορεί να αντισταθμιστεί από την αύξηση της ποσότητας της ενεργότητας ή την αύξηση του χρόνου απεικόνισης. Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος της κυψελίδας, τόσο περισσότερο ανακλαστικό υλικό απαιτείται και συνεπώς μειώνεται το ωφέλιμο πεδίο και η ευαισθησία του συστήματος. Επίσης, η ενεργειακή διακριτική ικανότητα μειώνεται λόγω των ανακλάσεων των φωτονίων εντός της κυψελίδας και των σκεδάσεων. Στην σπινθηρομαστογραφία, όσο μικρότερος είναι ο όγκος τόσο μικρότερη η συγκέντρωση του ραδιοϊσοτόπου και η αντίθεσή του σε σχέση με το υπόβαθρο. Γι' αυτό το λόγο τα σπινθηρογραφικά συστήματα πρέπει να είναι ικανά για την ανίχνευση όγκων με αναλογία T:B μικρότερη από 10:1, αν και οι λόγοι που συναντώνται συνήθως είναι μεγαλύτεροι του 10:1. Το υπόβαθρο της εικόνας ή η σκεδαζόμενη ακτινοβολία από το σώμα του ασθενή πρέπει να ελαχιστοποιηθεί είτε βελτιώνοντας τη στατιστική και την ενεργειακή διακριτική ικανότητα είτε χρησιμοποιώντας κάποια μέθοδο διόρθωσης της σκέδασης. Επαληθεύοντας τη διαδικασία που ακολουθήθηκε, τα περισσότερα εξειδικευμένα συστήματα σπινθηρομαστογραφίας βασίζονται σε σπινθηριστές με μέγεθος κυψελίδας 2 mm x 2 mm ή 3 mm x 3 mm

Συστήματα με μικρό ωφέλιμο πεδίο δύναται να εφαρμοστούν απευθείας στον μαστό ελαχιστοποιώντας με αυτόν τον τρόπο την επίδραση από το υπόλοιπο σώμα και τα φαινόμενα σκέδασης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η επίδραση της σκέδασης δεν είναι σημαντική αν το σύστημα έχει ενεργειακή διακριτική ικανότητα <17%<sup>151,152</sup>, αν και υπάρχουν δημοσιεύσεις συστημάτων με ενεργειακή διακριτική ικανότητα >15% και με αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>153,154</sup>. Σε συστήματα που βασίζονται σε PSPMTs, όπως αυτό που παρουσιάστηκε σε αυτό το κεφάλαιο, η ενεργειακή διακριτική ικανότητα είναι κοντά στο 20% και τα σκεδαζόμενα φωτόνια δεν μπορούν



να αποκλειστούν από τη φωτοκορυφή αν απλά εφαρμοστεί ένα ενεργειακό παράθυρο γύρω από αυτή. Τοποθετώντας αυτά τα συστήματα κοντά στον θώρακα, μειώνεται σημαντικά το ποσοστό της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, που είναι και το μεγαλύτερο συγκριτικό τους πλεονέκτημα. Για τη βελτίωση της ενεργειακής διακριτικής ικανότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν κρύσταλλοι με καλύτερη απόδοση, όπως ο  $\text{LaBr}_3:\text{Ce}^{155}$  ή και ομογενείς κρύσταλλοι με κατάλληλους αλγόριθμους υπολογισμού θέσης. Το συγκεκριμένο σύστημα που μελετήθηκε έχει ενεργειακή διακριτική ικανότητα στα ίδια επίπεδα με άλλα δημοσιευμένα παρόμοια συστήματα και μετρήθηκε πειραματικά η επίδραση της καρδιάς στην ποιότητα της εικόνας. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μια μικρή μείωση στο υπόβαθρο, η οποία δεν επηρεάζει την ανιχνευσιμότητα του όγκου μέσα στο ομοίωμα του μαστού. Στον Πίνακα 4.2 παρατηρούμε ότι ο 0.5 ml όγκος σε 30 mm βάθος, ένας τυπικός μικρός όγκος, δεν επηρεάζεται από την παρουσία της καρδιάς εφόσον οι τιμές της αντίθεσης και του SNR δεν διαφέρουν. Ο μικρότερος 0.25 ml όγκος σε 50 mm βάθος παρουσιάζει μια μείωση στην τιμή της αντίθεσης όπως και ο 0.075 ml όγκος, η οποία δεν μπορεί να θεωρηθεί απαγορευτική για την ανιχνευσιμότητά του.

Αν και υπάρχουν διάφοροι αλγόριθμοι διόρθωσης της σκέδασης, επιλέξαμε τη μέθοδο του χαμηλού ενεργειακού παραθύρου για δυο κύριους λόγους. Οι κυψελίδες των διακριτοποιημένων σπινθηριστών παρουσιάζουν διαφορετική ενεργειακή απόδοση. Η απόκριση εξαρτάται περισσότερο από τον PSPMT και λιγότερο από την ανομοιομορφία του κρυστάλλου. Υπάρχουν κυκλώματα για τη βαθμονόμηση της απόδοσης των ανόδων του PSPMT, αλλά η πιο συνήθης πρακτική είναι η απευθείας μείωση των ανόδων σε τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης, είτε από έναν είτε από περισσότερους PSPMTs με στόχο τη μείωση των ηλεκτρονικών μονάδων (ενισχυτικές βαθμίδες και ψηφιοποιητές)<sup>156</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα κεντρικά σημεία του κρυστάλλου να εμφανίζουν την φωτοκορυφή σε μεγαλύτερο κανάλι σε σχέση με τις ακραίες περιοχές. Η εφαρμογή του ενεργειακού παραθύρου σε κάθε κυψελίδα ξεχωριστά μειώνει την επίδραση των ανομοιογενειών των ανόδων του PSPMT. Επιπλέον, αφού καθοριστεί το χαμηλό ενεργειακό παράθυρο, η διόρθωση της σκέδασης μπορεί να εφαρμοστεί στους αλγόριθμους βαθμονόμησης του συστήματος χωρίς να απαιτείται περαιτέρω επεξεργασία των δεδομένων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το χαμηλό ενεργειακό παράθυρο στις εικόνες χωρίς σκέδαση δεν περιέχει πληροφορίες και οι φωτοκορυφές των κυψελίδων στις εικόνες με σκέδαση δεν διαφέρουν από αυτές χωρίς σκέδαση, άρα η μέθοδος DEWST δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα. Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται σε όλες τις μετρήσεις, πειραματικές και προσομοίωσης, ανεξαρτήτως αν χρησιμοποιείται το ομοίωμα καρδιάς και βελτιώνει τα ποσοτικά αποτελέσματα (αντίθεση και SNR). Τα αποτελέσματα στον Πίνακα 4.3 παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση στις τιμές της αντίθεσης και του SNR και για τα δυο συστήματα. Στο Σχήμα 4.32 παρατηρούμε ότι οι μετρούμενες τιμές για τον 0.14 ml όγκος με T:B από 3:1 ως 7:1 είναι καλύτερες μετά την εφαρμογή της μεθόδου. Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρούμε σε όλες τις πειραματικές μετρήσεις αλλά και στις προσομοιώσεις. Για αυτούς τους λόγους, προτείνουμε αυτή τη μέθοδο διόρθωσης της σκέδασης ως μια αυτόματη τεχνική για τη βελτίωση της τελικής εικόνας, ειδικά όταν η ενεργειακή διακριτική ικανότητα δεν είναι η επιθυμητή για σπινθηρομαστογραφία. Σίγουρα η μέθοδος αυτή έχει εφαρμοσιμότητα και σε συστήματά μεγάλου πεδίου, όπου η συνεισφορά σκεδαζόμενων φωτονίων από παρακείμενα όργανα είναι μεγαλύτερη.

Μια ελαφριά συμπίεση του μαστού περιορίζει το μέγιστο πάχος μαστού στα 60 mm. Στην σπινθηρομαστογραφία με εξειδικευμένα συστήματα, επιτρέπονται παραπάνω από μια λήψεις, συνεπώς το μέγιστο βάθος που μπορεί να εντοπιστεί ένας όγκος είναι 30 mm από την επιφάνεια της κάμερας. Οι περισσότερες μελέτες παρουσιάζουν όγκους σε βάθος 10 mm και 30 mm<sup>148,157</sup>. Στη δική μας μελέτη, οι προσομοιώσεις έχουν ως στόχο την εύρεση των ορίων του συστήματος για όγκους βάθους 10 mm. Τα πειραματικά αποτελέσματα και οι προσομοιώσεις επιβεβαιώνουν ότι όσο αυξάνεται το βάθος, τόσο μειώνεται η απόδοση του συστήματος.

Οι προσομοιωμένοι όγκοι είχαν όγκο 0.25 ml, 0.14 ml, 0.075 ml, 0.04 ml και 0.02 ml, με διαμέτρους 5 mm, 4.5 mm, 4 mm, 3.5 mm και 3 mm αντίστοιχα. Το ύψος του κάθε όγκου διαμορφώθηκε έτσι ώστε ο όγκος να προσομοιάζει με μια μικρή σφαίρα. Από τη μια πλευρά, αυτή η επιλογή προσομοιάζει έναν τυπικό συμπαγή όγκο αλλά από την άλλη μπορούν να αναπαραχθούν πειραματικά και σε μεγαλύτερους όγκους ή πιο σύνθετες δομές. Οι T:B αναλογίες επιλέχθηκαν με βάση την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία για τα εξειδικευμένα συστήματα σπινθηρομαστογραφίας αν και οι βιοκατανομές από κλινικές μελέτες αναφέρουν όγκους με αναλογίες T:B = 10:1. Για αυτή την αναλογία, όγκοι 0.04 ml με διάμετρο 3.5 mm θα μπορούσαν να ανιχνευθούν και από τα δυο συστήματα.

Τελικά σε όλες τις περιπτώσεις στο Σχήμα 4.33, Σχήμα 4.34 και Σχήμα 4.35, το «Σύστημα 2» προσφέρει υψηλότερες τιμές αντίθεσης και SNR. Πρόσφατα εξειδικευμένα συστήματα έχουν επιλέξει αυτό το μέγεθος κυψελίδας, καθώς συμβιβάζει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την χωρική διακριτική ικανότητα και την ευαισθησία. Επιπλέον, εφόσον ο συνδυασμός των διακριτοποιημένων σπινθηριστών και κατευθυντήρων επηρεάζει την συνολική επίδοση του συστήματος, η επιλογή μεγέθους κυψελίδας 1 mm δεν είναι η καλύτερη δυνατή από τη στιγμή που θα συνδυαζόταν με κατευθυντήρα διαμέτρου <1 mm, ο οποίος μειώνει δραματικά την ευαισθησία του συστήματος.

## 4.9 Σύνοψη

Η μελέτη όλων των επιμέρους τμημάτων της σπινθηρογραφικής γ – κάμερας αποτελεί σημαντικό κομμάτι για την κατασκευή των εξειδικευμένων καμερών που παρουσιάζονται στα επόμενα κεφάλαια της διατριβής. Επιπρόσθετα, αναπτύχθηκαν εργαλεία λογισμικού που είναι απαραίτητα για την βαθμονόμηση και αξιολόγηση κάθε σπινθηρογραφικής γ – κάμερας. Αυτά τα εργαλεία με την κατάλληλη παραμετροποίηση εφαρμόστηκαν στα συστήματα των Κεφαλαίων 6 και 7.

Σε επίπεδο εφαρμογής, η σπινθηρογραφική κάμερα 5'', βασισμένη στον PSPMT R3292 και στον διακριτοποιημένο σπινθηριστή CsI(Tl), μπορεί να ανιχνεύσει όγκους μικρού μεγέθους με χαμηλή T:B αναλογία σε σχέση με αντίστοιχα κλινικά συστήματα. Η παρουσία του ομοιώματος καρδιάς δεν επηρεάζει την ποιότητα των εικόνων λόγω της γεωμετρίας, του μεγέθους και της τοποθέτησης της κάμερας ως προς το υπόλοιπο σώμα του ασθενή. Επιπλέον, η μέθοδος διόρθωσης της σκέδασης βελτιώνει ποσοτικά τα αποτελέσματα σε όλες τις περιπτώσεις. Τα απεικονιστικά όρια του συστήματος είναι η ανίχνευση όγκου 0.25 ml με T:B = 2:1 ή όγκων ως 0.04 ml και με αναλογία T:B=9:1.



Μέρος αυτού του κεφαλαίου αποτελεί η δημοσίευση στο περιοδικό Journal of Instrumentation (JINST) με τίτλο «*Experimental and simulation studies for the optimization of dedicated scintimammography cameras*», doi:10.1088/1748-0221/7/01/P01011<sup>158</sup>. Τέλος, η συγκεκριμένη εργασία παρουσιάστηκε στο ευρωπαϊκό συνέδριο European Association of Nuclear Medicine (EANM), Βιέννη 2010<sup>159</sup> και συμπεριλήφθηκε στα highlight lectures του συνεδρίου.

Σπινθηρογραφική κάμερα κυκλικού πεδίου 5''

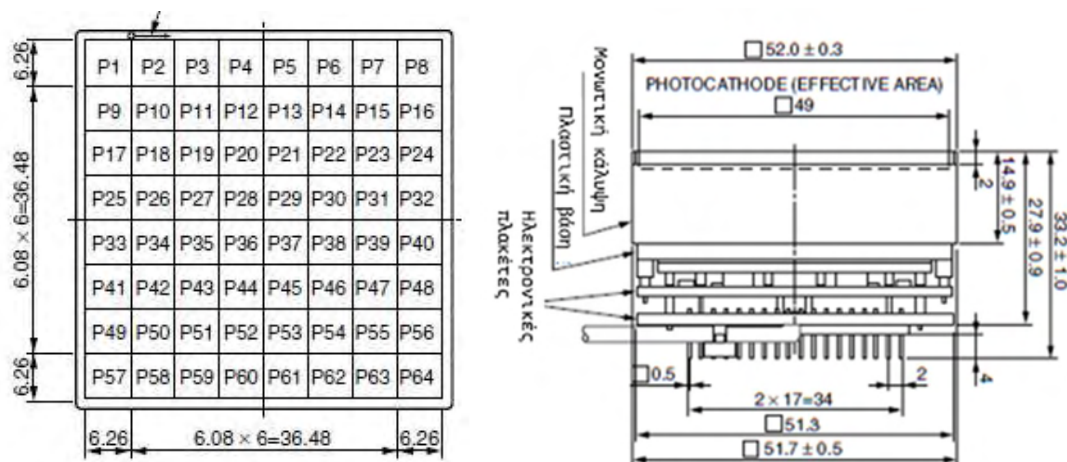
## Κεφάλαιο 5 Κατασκευή $\gamma$ - probe πεδίου $50 \times 50 \text{ mm}^2$

### 5.1 Εισαγωγή

Η σπινθηρογραφική κάμερα που μελετήθηκε και αξιολογήθηκε στο προηγούμενο μέρος της διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε την αρχή κατανόησης της λειτουργίας αντίστοιχων συστημάτων και τη βάση για την κατασκευή πρωτότυπων συστημάτων για την απεικόνιση μικρών οργάνων και μικρών ζώων. Σε αυτό το κεφάλαιο θα περιγραφεί η κατασκευή ενός ανιχνευτή πεδίου  $50 \times 50 \text{ mm}^2$ , ο οποίος βασίζεται στον PSPMT H8500 του οίκου Hamamatsu. Κύριο αντικείμενο αυτού του κεφαλαίου είναι η μελέτη, ανάλυση, παραμετροποίηση και εφαρμογή των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων που έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία για την κατασκευή εξειδικευμένων συστημάτων με τον συγκεκριμένο PSPMT.

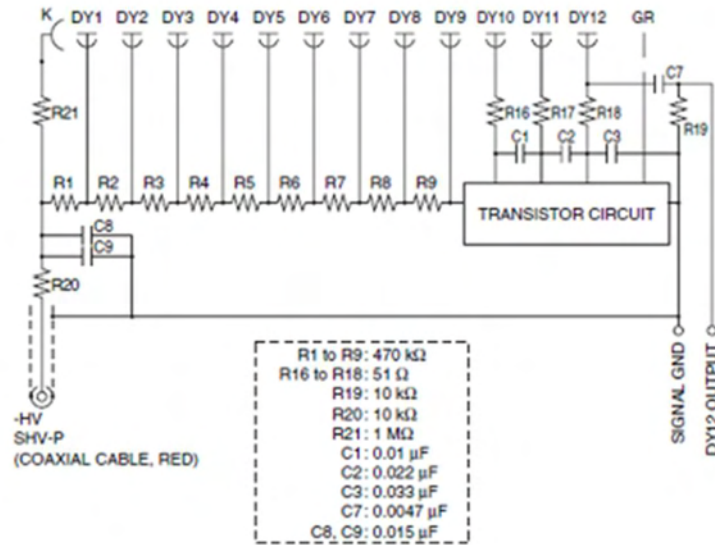
### 5.2 PSPMT H8500

Ο PSPMT H8500 του οίκου Hamamatsu<sup>129</sup> είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος PSPMT σε εξειδικευμένα συστήματα πυρηνικής απεικόνισης, έτσι όπως αποτυπώνεται στη βιβλιογραφία της τελευταίας 20ετίας<sup>99,160–162</sup>. Το παράθυρο εισόδου του PSPMT αποτελείται από βοριοπυριτικό γυαλί πάχους 2 mm και η μέγιστη απόδοση φωτός (PDE) καταγράφεται στα 420 nm. Οι εξωτερικές του διαστάσεις είναι  $52 \text{ mm} \times 52 \text{ mm}$  και αποτελείται από ένα σύστημα μεταλλικών δυνόδων 12 σταδίων και συνολικά 64 ( $8 \times 8$ ) ανόδους. Η κάθε άνοδος έχει διαστάσεις  $5.8 \text{ mm} \times 5.8 \text{ mm}$  σχηματίζοντας ενεργή περιοχή συνολικών διαστάσεων  $49 \text{ mm} \times 49 \text{ mm}$ . Η πάνω και πλάγια όψη του PSPMT απεικονίζονται στο Σχήμα 5.1, όπου αναγράφονται όλες οι διαστάσεις του.



**Σχήμα 5.1.** Πάνω (αριστερά) και πλάγια (δεξιά) όψη του PSPMT H8500

Οι ηλεκτρονικές πλακέτες που είναι ενσωματωμένες στον PSPMT αφορούν το κύκλωμα διαίρεσης της υψηλής τάσης που εφαρμόζεται στις 12 δυνόδους (Σχήμα 5.2). Το συνολικό κέρδος του PSPMT μετράτε ξεχωριστά για κάθε τεμάχιο και κυμαίνεται από γύρω την τιμή  $10^6$ .



**Σχήμα 5.2.** Κύκλωμα διαίρεσης υψηλής τάσης στις δυνόδους του H8500

Η διακύμανση του κέρδους του κάθε PSPMT οφείλεται κυρίως στην διαφορετική απόδοση των 64 ανόδων. Στο Σχήμα 5.3 παρουσιάζεται ο PSPMT H8500 ως ένας πίνακας  $8 \times 8$  ανόδων, όπου κάθε άνοδος έχει διαφορετικό κέρδος. Αυτές οι διαφορές προκαλούν μια ανομοιομορφία πεδίου, η οποία πρέπει να εξισορροπηθεί. Υπάρχουν δυο μέθοδοι διόρθωσης, ο ένας έχει περιγραφεί στην Ενότητα 4.4 της παρούσας διατριβής και εφαρμόζεται μετά την κατασκευή του ανιχνευτή, ενώ ο δεύτερος αποτελεί μέρος των ηλεκτρονικών διατάξεων του συστήματος και θα αναλυθεί στην Ενότητα 5.3.3.

P1 → P8							
56	58	58	54	53	50	53	44
79	85	77	72	71	70	75	68
83	83	79	73	72	83	91	78
77	76	74	65	73	91	100	85
65	60	59	43	59	86	95	84
61	53	53	47	59	81	92	82
66	59	47	50	62	72	83	76
50	44	36	38	47	53	65	61
P64 ↓							

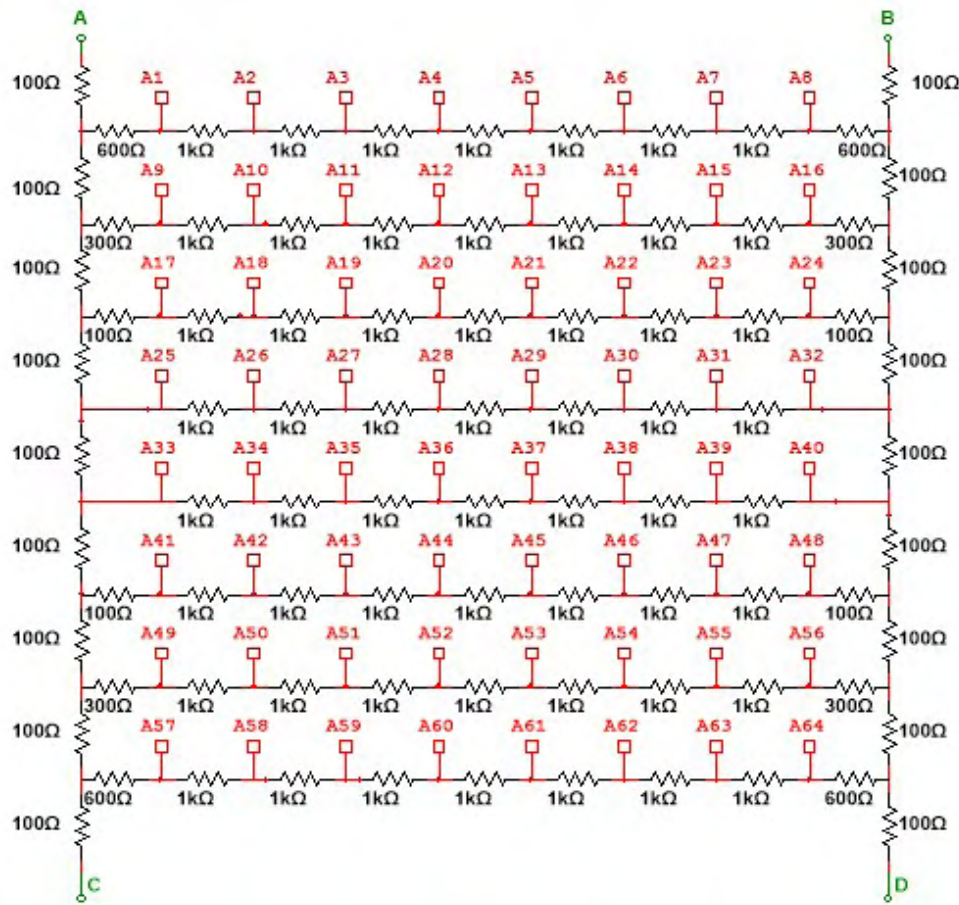
**Σχήμα 5.3.** Πίνακας με τις τιμές κέρδους των  $8 \times 8$  ανόδων του H8500

## 5.3 Ηλεκτρονικές διατάξεις

### 5.3.1 Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης (Discretized Position Circuit – DPC)

Το πρώτο κύκλωμα ανάγνωσης των ανόδων του PSPMT H8500 βασίζεται στο πλέγμα των ανόδων του, το οποίο όπως αναφέρθηκε είναι κατασκευασμένο σε μορφή πίνακα  $8 \times 8$ . Το κύκλωμα αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης ή στην αγγλική

γλώσσα ως Discretized Position Circuit – DPC<sup>163</sup> και απεικονίζεται στο Σχήμα 5.4. Η βασική ιδέα αυτού του κυκλώματος παρουσιάστηκε πρώτη φορά το 1970 από τους Borowski and Kropp<sup>164</sup> και εφαρμόστηκε στον PSPMT H8500 το 1996 από τους Siegel et al.<sup>165</sup>.



Σχήμα 5.4. Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης – DPC

Το κύκλωμα αποτελείται από αλυσίδες αντιστάσεων κατά τον οριζόντιο άξονα, οι οποίες ενώνονται σε δυο κάθετες αλυσίδες αντιστάσεων καταλήγοντας σε τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης. Το φορτίο που συλλέγεται στις ανόδους του H8500 καταμερίζεται αναλογικά στις αντιστάσεις του δικτυώματος και τελικά η θέση πρόσπτωσης του κάθε συμβάντος υπολογίζεται από τους τύπους (5.1) και (5.2):

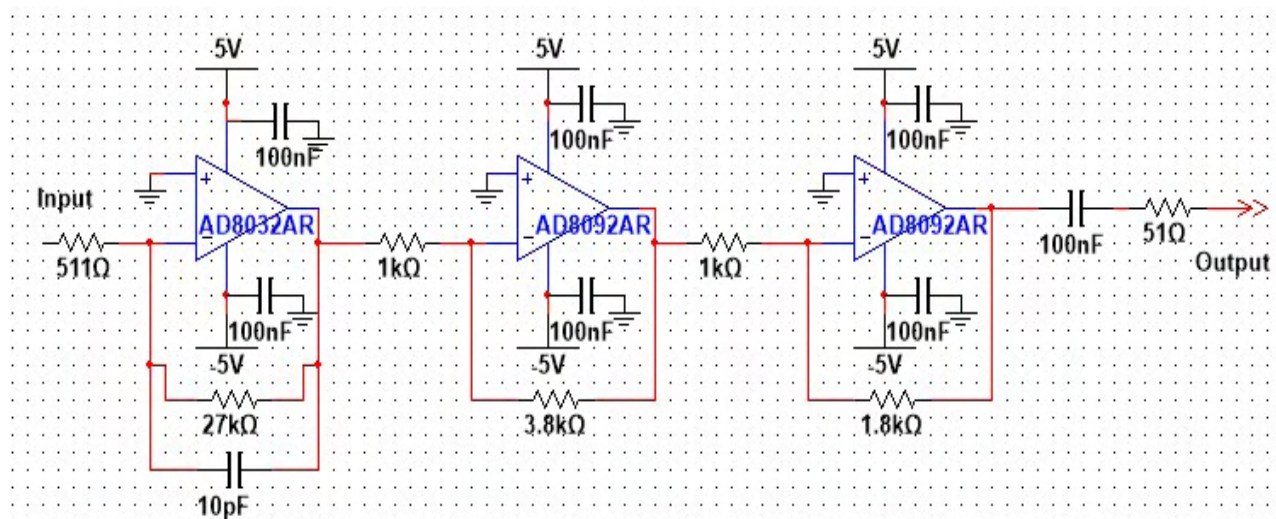
$$X = \frac{X_a + X_b - Y_c - Y_d}{X_a + X_b + Y_c + Y_d} \quad (5.1)$$

$$Y = \frac{X_a - X_b - Y_c + Y_d}{X_a + X_b + Y_c + Y_d} \quad (5.2)$$

#### Ενισχυτική Βαθμίδα

Τα τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $Y_c$ ,  $Y_d$  ενισχύονται μέσω τριών ενισχυτικών βαθμίδων με στόχο την κατάλληλη μορφοποίησή τους για την είσοδο στον ενισχυτή φασματοσκοπίας που αναφέρθηκε στην Ενότητα 4.3.1. Το σχηματικό των ενισχυτών παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.5. Η πρώτη βαθμίδα αποτελεί ένα βαθυπερατό φίλτρο, το οποίο

ενισχύει τις συχνότητες των σημάτων του H8500 και οι επόμενες δυο βαθμίδες σε αναστρέφουσα συνδεσμολογία ενισχύουν τα σήματα, ώστε το ύψος των παλμών να μην ξεπερνά το 1V.



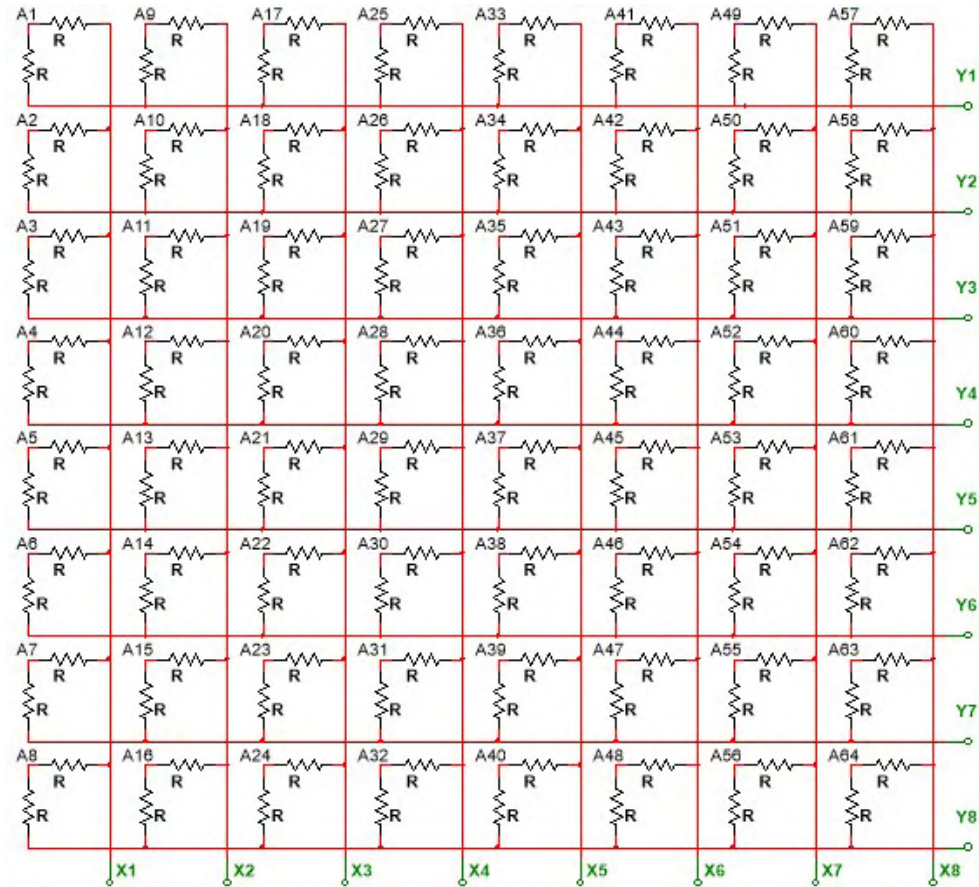
Σχήμα 5.5. Ενισχυτική διάταξη σημάτων του DPC κυκλώματος

### 5.3.2 Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων (Symmetric Charge Division Circuit – SCD)

Το κύκλωμα το οποίο χρησιμοποιείται συχνότερα στη βιβλιογραφία βασίζεται στη συμμετρική διαίρεση του φορτίου της κάθε ανόδου του H8500 και γι'αυτό το λόγο ονομάζεται κύκλωμα συμμετρικής διαίρεσης φορτίου ή στην αγγλική γλώσσα Symmetric Charge Division Circuit – SCD. Το κύκλωμα παρουσιάστηκε πρώτη φορά από τον V. Poron στις αρχές του 2000 και προστατεύεται με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας<sup>166</sup>.

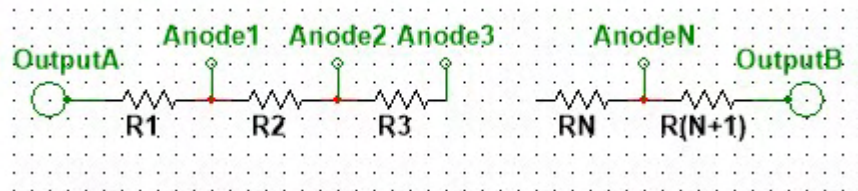
Στην τεχνική SCD χρησιμοποιείται μια μήτρα αντιστάσεων για την μετατροπή της δισδιάστατης μήτρας των ανόδων του PSPMT σε μονοδιάστατα σήματα δύο συντεταγμένων, X και Y, απλοποιώντας με αυτό τον τρόπο τις ενισχυτικές βαθμίδες και το σύστημα ανάγνωσης των σημάτων (DAQ). Το φορτίο της κάθε ανόδου του H8500 χωρίζεται μέσω δύο αντιστάσεων ίσης τιμής και οδηγείται συμμετρικά σε κάθε διεύθυνση δημιουργώντας μια νέα αλυσίδα σημάτων. Συγκεκριμένα στην περίπτωση του H8500, οι 64 άνοδοι μειώνονται από  $(8 \times 8)$  σε 8 σήματα οριζόντιας διεύθυνσης (Y1, Y2,..., Y8) και σε 8 σήματα κάθετης διεύθυνσης (X1, X2, ..., X8), όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.6.





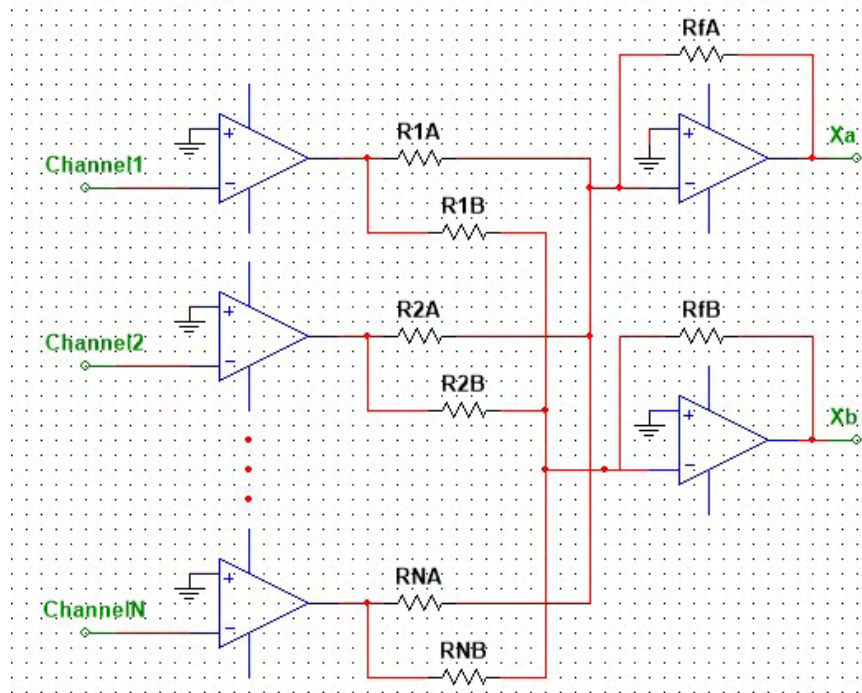
Σχήμα 5.6. Μήτρα αντιστάσεων κυκλώματος SCD

Μετά τη μήτρα των αντιστάσεων εφαρμόζεται ένα δικτύωμα αντιστάσεων για τη περαιτέρω μείωση των  $(8 + 8)$  σημάτων σε  $2X$  και  $2Y$  σήματα προσδιορισμού θέσης. Βιβλιογραφικά υπάρχουν δυο δικτυώματα αντιστάσεων που μπορούν να εφαρμοστούν<sup>167</sup>. Το συμβατικό δικτύωμα είναι όμοιο με το δικτύωμα που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 4.2.4 «Ηλεκτρικά κυκλώματα». Ουσιαστικά, η μήτρα αντιστάσεων SCD μετατρέπει τη μορφή των ανόδων του H8500 από πίνακα (array mode) σε cross-multiwire ( $2^{\text{η}}$  γενιά PSPMTs). Έτσι, το δικτύωμα που παρουσιάζεται στο Σχήμα 5.7, με αναλογική διαίρεση του φορτίου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εύρεση θέσης πρόσπτωσης του συμβάντος.



Σχήμα 5.7. Συμβατικό δικτύωμα αντιστάσεων για τη μείωση των ανόδων σε  $2X$  και  $2Y$  σήματα προσδιορισμού θέσης

Στην παρούσα διατριβή αυτό το δικτύωμα δεν αξιολογήθηκε καθώς η επίδοση του είναι υποδεέστερη του δικτυώματος που θα παρουσιαστεί στη συνέχεια. Το συμβατικό δικτύωμα ενδείκνυται για PSPMTs που κατασκευαστικά έχουν cross-multiwire ανόδους



**Σχήμα 5.8.** Συμμετρικό δικτύωμα αντιστάσεων για τη μείωση των ανόδων σε 2X και 2Y σήματα προσδιορισμού θέσης

Το δικτύωμα αντιστάσεων που εφαρμόζεται κατά κύριο λόγο μετά τη μήτρα αντιστάσεων βασίζεται επίσης στη συμμετρική διαίρεση του φορτίου. Σε αυτό το δικτύωμα καθένα από τα  $(8X + 8Y)$  σήματα προενισχύεται και στη συνέχεια χωρίζεται μέσω δύο αντιστάσεων διαφορετικού βάρους. Η κάθε αντίσταση καταλήγει στο ένα από τα δύο σήματα προσδιορισμού θέσης για την κάθε διεύθυνση,  $Xa$  ή  $Xb$  και  $Yc$  ή  $Yd$ . Το Σχήμα 5.8 απεικονίζει το δικτύωμα αντιστάσεων μόνο για τη  $X$  διεύθυνση. Οι αντιστάσεις  $R_{1A}$ ,  $R_{2A}$ , ...,  $R_{NA}$  καταλήγουν στο  $Xa$  σήμα, ενώ οι  $R_{1B}$ ,  $R_{2B}$ , ...,  $R_{NB}$  καταλήγουν στο  $Xb$  σήμα. Η φιλοσοφία του δικτυώματος είναι ίδια με αυτή του συμβατικού, αλλά αντί το φορτίο να «περνάει» από πολλές αντιστάσεις ίδιου μεγέθους, οδηγείται στο τελικό σήμα μόνο μέσω δυο αντιστάσεων με προκαθορισμένες τιμές. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται κατά πολύ ο σηματοθορυβικός λόγος των σημάτων και βελτιώνεται η ευκρίνεια της παραγόμενης εικόνας.

Οι αντιστάσεις  $R_{1A}$ ,  $R_{2A}$ , ...,  $R_{NA}$  και  $R_{1B}$ ,  $R_{2B}$ , ...,  $R_{NB}$  υπολογίζονται με βάσει τους τύπους (5.3) και (5.4):

$$R_{nA} = \frac{R_{fA}}{(n-1)\frac{(G-1)}{(N-1)}+1} \quad (5.3)$$

$$R_{nB} = \frac{R_{fB}}{(N-n)\frac{(G-1)}{(N-1)}+1} \quad (5.4)$$

όπου  $R_{fA}$  και  $R_{fB}$ : η μέγιστη τιμή της αντίστασης στο δικτύωμα,

$n$ : ο τρέχων αριθμός της αντίστασης στο δικτύωμα,

$N$ : ο συνολικός αριθμός των αντιστάσεων για κάθε διεύθυνση στο δικτύωμα,



G: το κέρδος για τον συνολικό αριθμό των αντιστάσεων για κάθε διεύθυνση στο δικτύωμα.

Οι αντιστάσεις  $R_{fA}$  και  $R_{fB}$  στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι ίσες εφόσον σε κάθε διεύθυνση έχουμε τον ίδιο αριθμό καναλιών και το κέρδος επιλέξαμε να είναι ίσο με τον συνολικό αριθμό των καναλιών για κάθε διεύθυνση, δηλαδή 8. Ο Πίνακας 5.1 συγκεντρώνει τις επιλεγμένες τιμές αντιστάσεων για το δικτύωμα για τη X διεύθυνση και ομοίως για τη Y διεύθυνση. Όπως παρατηρείται, οι αντιστάσεις είναι αντισυμμετρικά ίσες ακολουθώντας μια φθίνουσα και αύξουσα τάση στους δυο βραχίονες των σημάτων αντίστοιχα.

**Πίνακας 5.1.** Συγκεντρωτικός πίνακας αντιστάσεων δικτύωματος για τη X και Y διεύθυνση

# σήματος	$R_A$	$R_B$
1	5.6 kΩ	0.68 kΩ
2	2.7 kΩ	0.82 kΩ
3	1.8 kΩ	0.9 kΩ
4	1.5 kΩ	1.2 kΩ
5	1.2 kΩ	1.5 kΩ
6	0.9 kΩ	1.8 kΩ
7	0.82 kΩ	2.7 kΩ
8	0.68 kΩ	5.6 kΩ

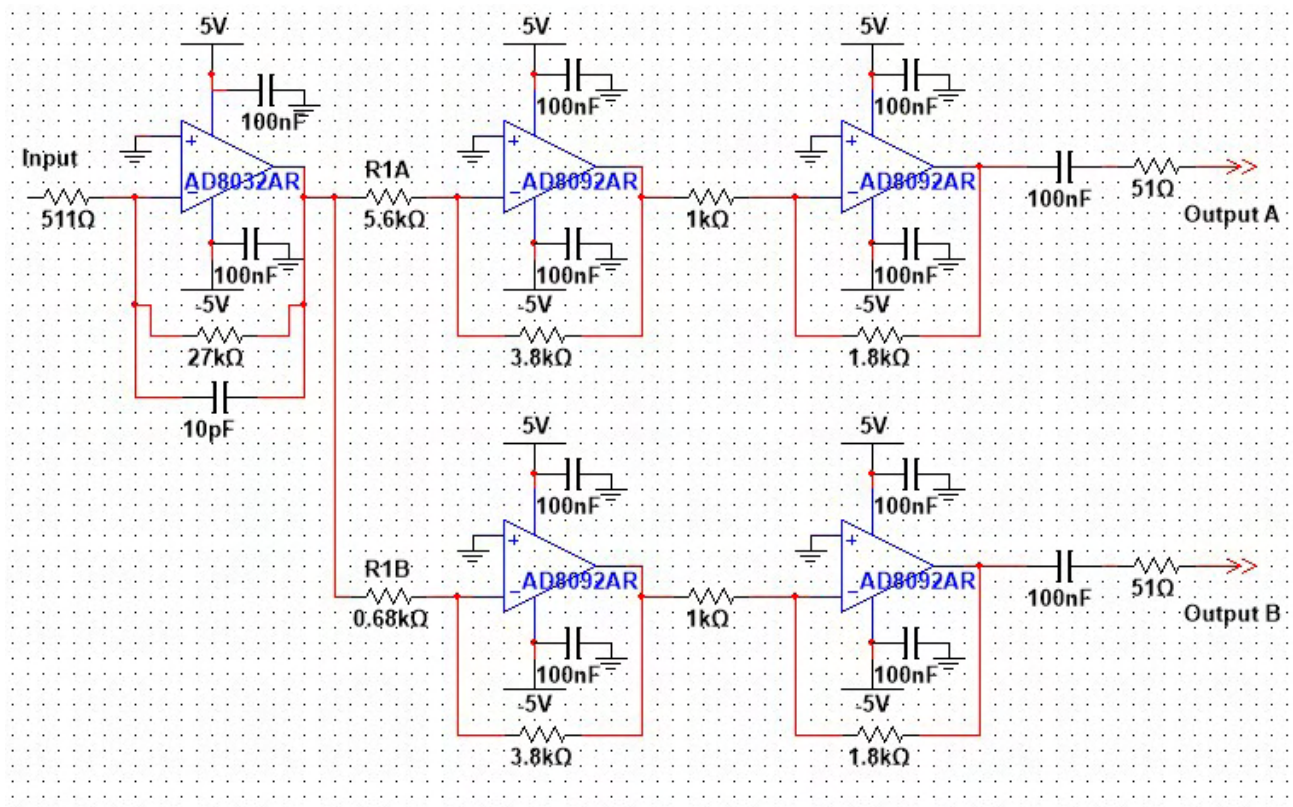
Η θέση πρόσπτωσης του κάθε συμβάντος υπολογίζεται από τους τύπους (5.5) και (5.6):

$$X = \frac{X_a - X_b}{X_a + X_b} \quad (5.5)$$

$$Y = \frac{Y_a - Y_b}{Y_a + Y_b} \quad (5.6)$$

### Ενισχυτική Βαθμίδα

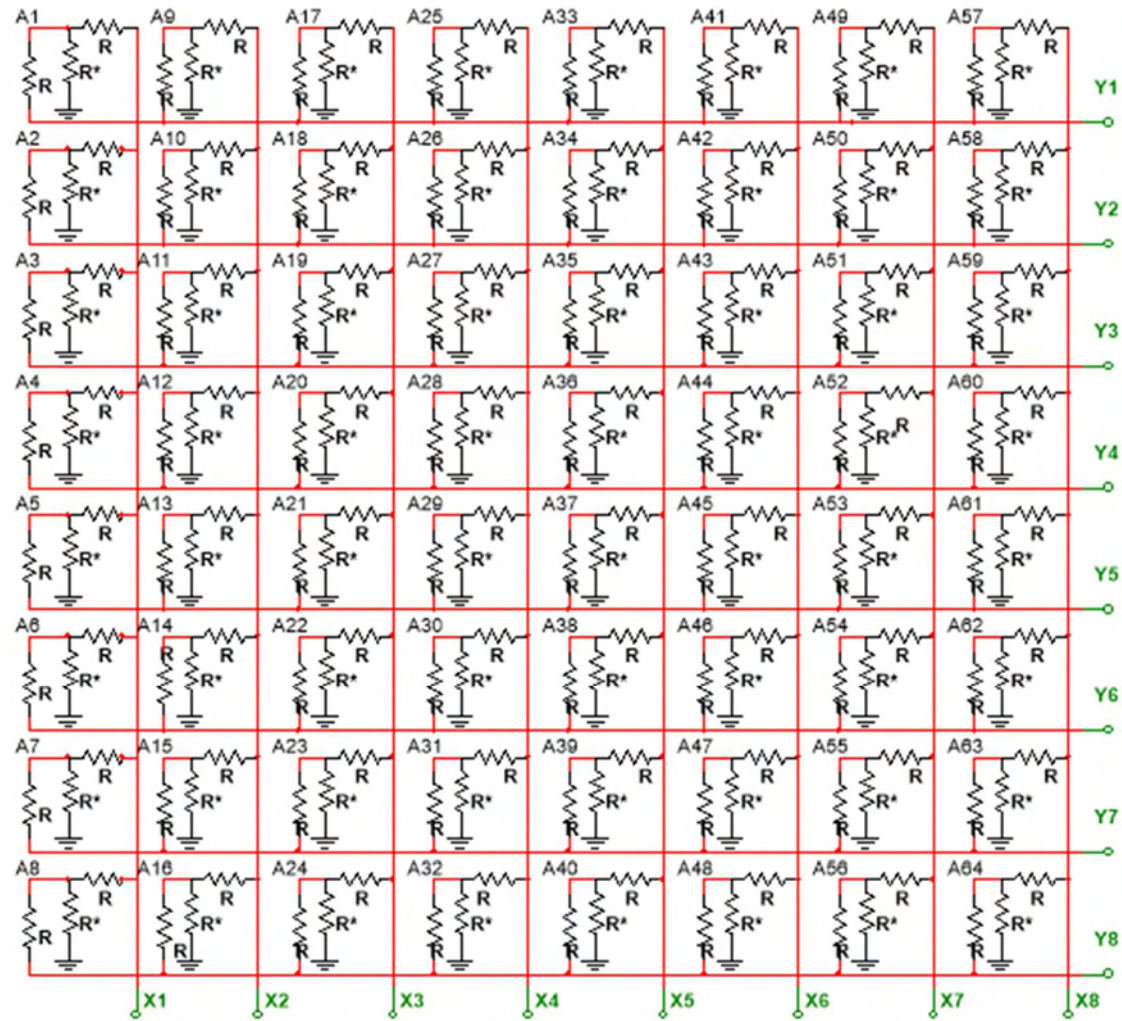
Τέλος, μετά το δικτύωμα αντιστάσεων τα σήματα  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $Y_c$  και  $Y_d$  μορφοποιούνται με κατάλληλα φίλτρα και ενισχύονται (Σχήμα 5.9) έτσι ώστε τα χαρακτηριστικά τους να είναι συμβατά με τις προδιαγραφές του ενισχυτή φασματοσκοπίας, όπως αναφέρθηκε και για την ενισχυτική βαθμίδα του κυκλώματος DPC (Ενότητα 5.3.1).



Σχήμα 5.9. Ενισχυτικές βαθμίδες για το κύκλωμα SCD

### 5.3.3 Κύκλωμα εξισορρόπησης κέρδους ανόδων

Οι άνοδοι του PSPMT H8500 δεν έχουν ομοιόμορφη απόδοση όπως αναφέρεται και στην Ενότητα 5.2. Ο V. Poron et al. δημοσίευσε μια τροποποίηση του κυκλώματος SCD με το οποίο εξομαλύνει το φορτίο της κάθε ανόδου έτσι ώστε ο H8500 να έχει ομοιόμορφη απόδοση<sup>156</sup>, το οποίο απεικονίζεται στο Σχήμα 5.10.



**Σχήμα 5.10.** Κύκλωμα SCD (αριστερά) και κύκλωμα SCD με εξισορρόπηση κέρδους ανόδων (δεξιά)

Η εξομάλυνση επιτυγχάνεται μέσω μιας αντίστασης  $R_c$ , η οποία ενώνεται με τη γείωση. Η τιμή της  $R_{ci}$  για την κάθε άνοδο υπολογίζεται μέσω της εξίσωσης (5.7):

$$R_{ci} = \frac{0.5 \cdot R \cdot G_{min}}{G_i - G_{min}} \quad (5.7)$$

όπου  $R$ : η αντίσταση του κυκλώματος SCD,

$G_{min}$ : η ελάχιστη τιμή κέρδους των ανόδων του H8500 και

$G_i$ : η τιμή κέρδους της κάθε ανόδου του H8500.

Οι τιμές του κέρδους δίνονται από τον κατασκευαστικό οίκο Hamamatsu και αποτελούν μέρος του τεχνικού δελτίου του κάθε PSPMT H8500 και είναι μοναδικές για κάθε προϊόν.

Ο Πίνακας 5.2 αποτυπώνει τα κέρδη των ανόδων του PSPMT H8500 που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την διατριβή. Ο Πίνακας 5.3 συγκεντρώνει τις τιμές των αντιστάσεων που υπολογίστηκαν με βάση τον τύπο (5.7) και οι οποίες εξομοιώνουν ο κέρδος όλων των ανόδων στην τιμή 45, την μικρότερη που παρατηρείται στον Πίνακα 5.2. Παρατηρείται ότι όσο μικρότερη είναι η τιμή της αντίστασης, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του κέρδους της κάθε ανόδου εφόσον «διευκολύνεται» η έλευση του ρεύματος μέσω αυτής.

**Πίνακας 5.2.** Πίνακας κέρδους των ανόδων του H8500

56	58	56	59	60	60	54	45
80	85	71	73	70	71	75	68
82	83	79	73	72	85	90	80
78	77	85	60	73	90	80	85
65	60	69	45	80	90	100	85
75	70	65	55	47	60	71	75
69	70	75	80	81	77	69	90
50	45	60	68	71	68	65	60

**Πίνακας 5.3.** Αντιστάσεις διόρθωσης κέρδους των ανόδων του H8500 (kΩ)

2.00	1.80	2.00	1.60	1.50	1.50	2.50	0.00
0.62	0.56	0.91	0.82	0.91	0.91	0.75	1.00
0.62	0.62	0.68	0.82	0.82	0.56	0.50	0.62
0.68	0.75	0.56	1.5	0.82	0.50	0.62	0.56
1.20	1.50	0.91	0.00	0.62	0.50	0.41	0.56
0.75	0.91	1.20	2.20	11.0	1.50	0.91	0.75
0.91	0.91	0.75	0.64	0.64	0.68	0.91	0.50
4.50	0.00	1.50	1.00	0.91	1.00	1.20	1.50

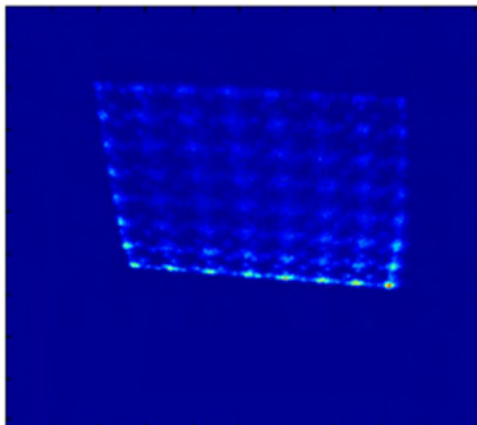
Η μάσκα διόρθωσης του κέρδους της κάθε ανόδου είναι συμπλήρωμα του κυκλώματος SCD και οι υπόλοιπες ηλεκτρονικές διατάξεις είναι όμοιες με αυτές που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα, όπως και ο τρόπος υπολογισμού της θέσης πρόσπτωσης του κάθε φωτονίου γίνεται από τους τύπους (5.5) και (5.6). Τέλος, η ενισχυτική βαθμίδα είναι όμοια με αυτή του Σχήματος 5.9.

## 5.4 Αξιολόγηση συστήματος και αποτελέσματα

### 5.4.1 Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης (Discretized Position Circuit – DPC)

Για την αξιολόγηση του κυκλώματος DPC, ο PSPMT H8500 συζεύχθηκε με διακριτοποιημένο σπινθηριστή υλικού CsI(Tl) και με μέγεθος κυψελίδας  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3 - 0.3 \text{ mm}$  διάκενο της εταιρίας Hilger <sup>130</sup>. Για την ακτινοβολήση του σπινθηριστή χρησιμοποιήθηκε μια σημειακή πηγή διαλύματος <sup>99m</sup>Tc ενεργότητας 0.37 MBq. Η πηγή τοποθετήθηκε σε απόσταση 30cm μακριά από το κέντρο του ανιχνευτή χωρίς τη χρήση κατευθυντήρα. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η ομοιόμορφη απόκριση όλων των ανόδων του φωτοπολλαπλασιαστή.

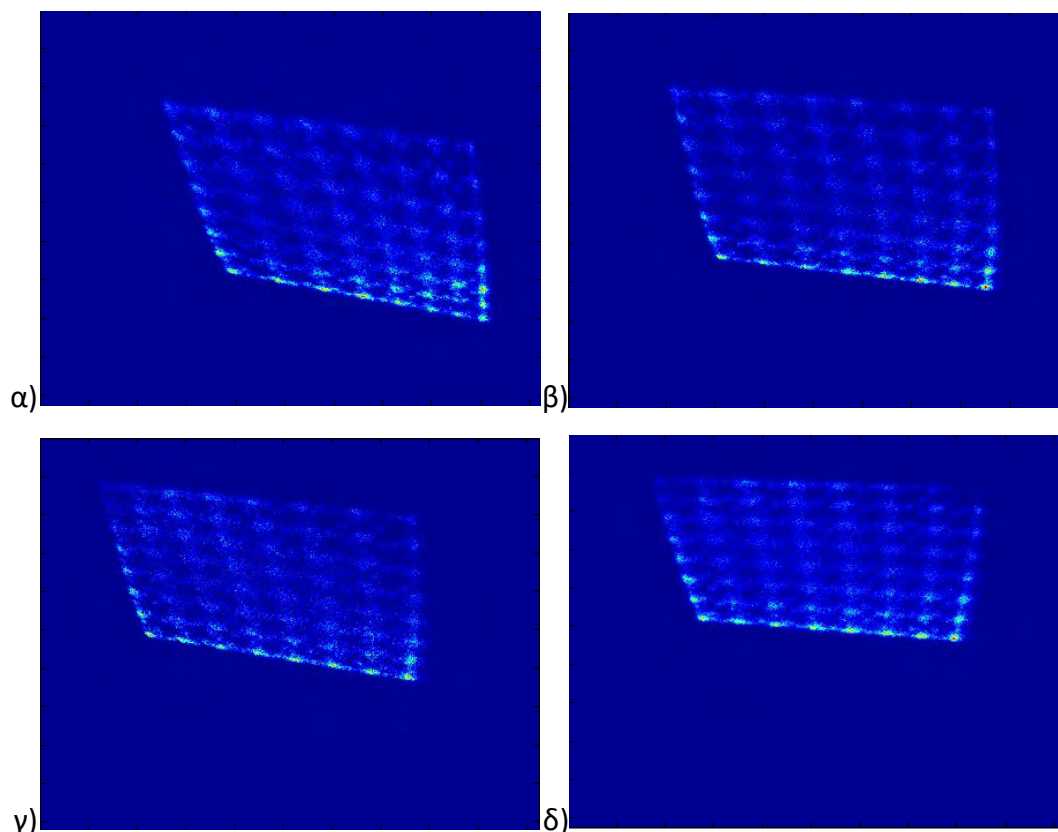
Οι ενισχυτές φασματοσκοπίας ρυθμίστηκαν ώστε να έχουν την ίδια ενίσχυση (Σχήμα 5.11) και εν συνεχεία πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από δοκιμές για την εξισορρόπηση της ενίσχυσης των τεσσάρων σημάτων. Να σημειωθεί ότι οι πρώτες δοκιμές πραγματοποιήθηκαν με δοκιμαστική πλακέτα (breadboard) με συμβατικές αντιστάσεις και όλες οι συνδέσεις από τον φωτοπολλαπλασιαστή προς την δοκιμαστική πλακέτα υλοποιούνται με καλώδια, μη ομοαξονικά, τα οποία εισάγουν θόρυβο στα σήματα.



**Σχήμα 5.11.** 1<sup>η</sup> δοκιμή κυκλώματος DPC, ρύθμιση ενισχυτών  $X_a=X_b=Y_c=Y_d=1.0 \times 10$

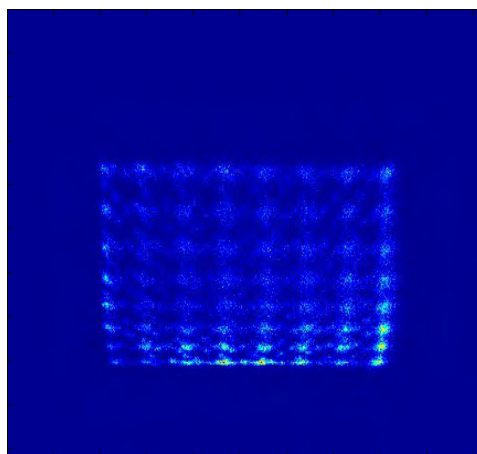
Στο Σχήμα 5.11 είναι εμφανές ότι απαιτείται εξισορρόπηση των ενισχύσεων αλλά επίσης παρατηρούμε ότι δεν είναι ευδιάκριτες οι κυψελίδες του διακριτοποιημένου σπινθηριστή, αλλά μόνο οι άνοδοι του PSPMT στις οποίες είναι συγκεντρωμένες όλες οι κυψελίδες σε μορφή πίνακα  $8 \times 8$ . Στις επόμενες δοκιμές αυξήθηκε η ενίσχυση του κάθε σήματος  $X_a, X_b, Y_c, Y_d$  για την καταγραφή της συμπεριφοράς του κυκλώματος (Σχήμα 5.12).





**Σχήμα 5.12.** Δοκιμές DPC κύκλωμα, α)  $X_a=1.0 \times 50$ ,  $X_b=Y_c=Y_d=1.0 \times 10$ , β)  $X_a=X_b=1.0 \times 50$ ,  $Y_c=Y_d=1.0 \times 10$ , γ)  $X_a=X_b=1.0 \times 10$ ,  $Y_c=1.0 \times 50$ ,  $Y_d=1.0 \times 10$ , δ)  $X_a=X_b=1.0 \times 10$ ,  $Y_c=Y_d=1.0 \times 50$

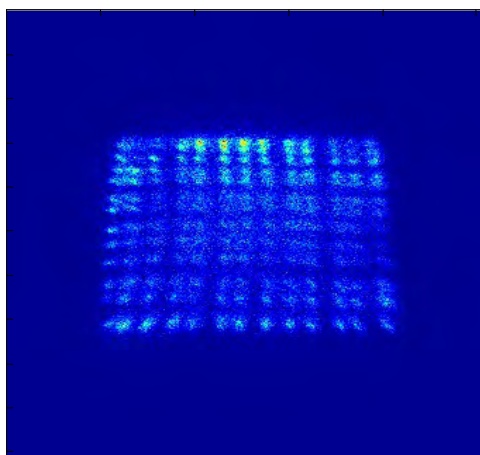
Το Σχήμα 5.13 παρουσιάζει το αποτέλεσμα των βέλτιστων ρυθμίσεων των ενισχύσεων για τα σήματα  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $Y_c$ ,  $Y_d$ .



**Σχήμα 5.13.** Τελικές ρυθμίσεις ενισχυτών φασματοσκοπίας για το κύκλωμα DPC ( $X_a=X_b=5.0 \times 10$ ,  $Y_c=Y_d=10.0 \times 10$ )

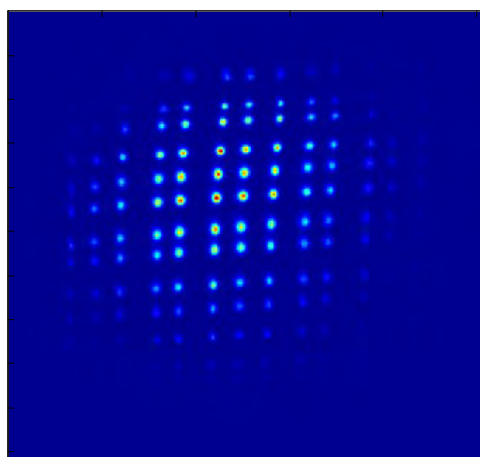
Μετά το πέρας των αρχικών δοκιμών, το κύκλωμα DPC τυπώθηκε σε ηλεκτρονική πλακέτα έτσι ώστε να εξαλειφθεί ο θόρυβος των καλωδίων και οι δοκιμές να είναι επαναλήψιμες. Επίσης, μειώθηκε το βαθυπερατό φίλτρο του προενισχυτή (μείωση του πυκνωτή από  $10 \text{ pF}$  σε  $2.2 \text{ pF}$ ) που αναφέρθηκε στην Ενότητα 5.3.1 – Ενισχυτική βαθμίδα. Η εικόνα του Σχήματος 5.14 είναι σαφώς

βελτιωμένη και οι κυψελίδες του σπινθηριστή είναι πλέον διακριτές, αλλά απαιτείται περαιτέρω βελτίωση.



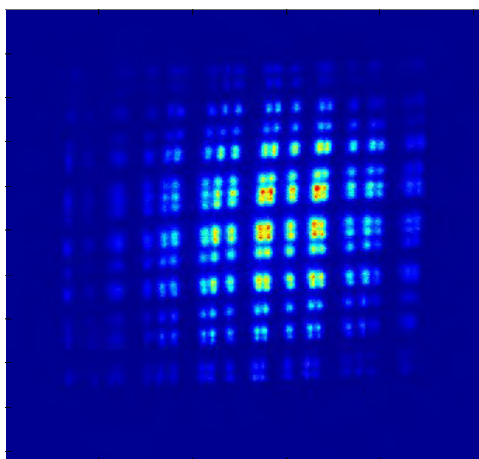
**Σχήμα 5.14.** Τυπωμένο κύκλωμα DPC, αλλαγή ενισχυτικής βαθμίδας

Οι τελικές ρυθμίσεις για τους ενισχυτές είναι ίδιες για τα σήματα  $X_a$ ,  $X_b$  ( $5.0 \times 10$ ) και για τα σήματα  $Y_c$  και  $Y_d$  ( $10.0 \times 10$ ) αντίστοιχα. Η υψηλή τάση του H8500 ρυθμίστηκε στα  $-900\text{V}$  και εφαρμόστηκαν οι βέλτιστες ρυθμίσεις του ADC που αναλύθηκαν στην Ενότητα 4.3.2. Για τη λήψη της εικόνας του Σχήματος 5.15 τοποθετήθηκε κατευθυντήρας παράλληλων εξαγωνικών οπών γενικού τύπου και χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη σε διάμετρο πηγή ραδιενεργού διαλύματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  και σε απόσταση  $30\text{cm}$  από το πεδίο του ανιχνευτή.



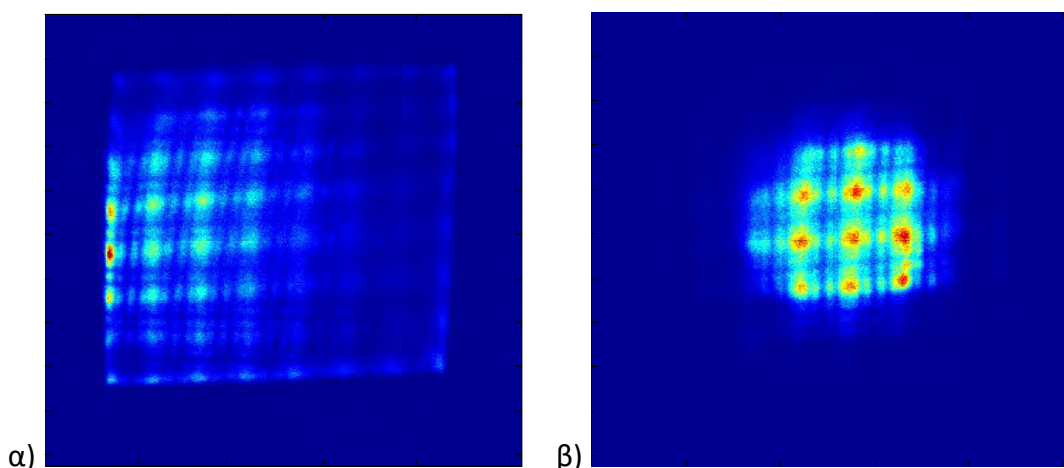
**Σχήμα 5.15.** Τυπωμένο κύκλωμα DPC, τελικές ρυθμίσεις ( $X_a=X_b=5.0 \times 10$ ,  $Y_c=Y_d=10.0 \times 10$ ), σπινθηριστής CsI(Tl)  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$

Για την περαιτέρω αξιολόγηση του κυκλώματος και των ρυθμίσεων που εφαρμόστηκαν στις προηγούμενες δοκιμές, έγινε αλλαγή του σπινθηριστή. Οι επόμενες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με διακριτοποιημένο σπινθηριστή υλικού CsI(Tl) με μέγεθος κυψελίδας  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  –  $0.22 \text{ mm}$  διάκενο της εταιρίας Hilger. Στο Σχήμα 5.16 παρατηρούμε ότι όλες οι κυψελίδες του σπινθηριστή είναι επίσης ευδιάκριτες όπως στην περίπτωση του κρυστάλλου  $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ .



**Σχήμα 5.16.** Τυπωμένο κύκλωμα DPC, τελικές ρυθμίσεις ( $X_a=X_b=5.0 \times 10$ ,  $Y_c=Y_d=10.0 \times 10$ ), σπινθηριστής CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$

Για την εύρεση των ορίων του κυκλώματος DPC, η τελική δοκιμή πραγματοποιήθηκε με διακριτοποιημένο σπινθηριστή υλικού CsI(Na) και με κυψελίδες  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3 - 0.2 \text{ mm}$  διάκενο της εταιρίας Hilger. Οι εικόνες του Σχήματος 5.17 παρουσιάζουν την απόκριση της ανιχνευτικής διάταξης. Όπως και στις αρχικές δοκιμές που αναφέρθηκαν στην αρχή αυτής της ενότητας, δεν είναι ευδιάκριτες οι κυψελίδες του σπινθηριστή, αλλά οι άνοδοι του PSPMT. Έγιναν διάφορες δοκιμές βελτιστοποίησης των παραμέτρων των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων, αλλά αυτές οι εικόνες ήταν οι καλύτερες δυνατές και αντιπροσωπεύουν τα όρια του ανιχνευτή. Οι εικόνες α) και β) έχουν ακριβώς τις ίδιες ρυθμίσεις και η μόνη τους διαφορά είναι η θέση της πηγής ως προς τον ανιχνευτή.



**Σχήμα 5.17.** Τυπωμένο κύκλωμα DPC, τελικές ρυθμίσεις ( $X_a=X_b=5.0 \times 10$ ,  $Y_c=Y_d=10.0 \times 10$ ), σπινθηριστής CsI(Na)  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$

#### 5.4.2 Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων (Symmetric Charge Division Circuit – SCD)

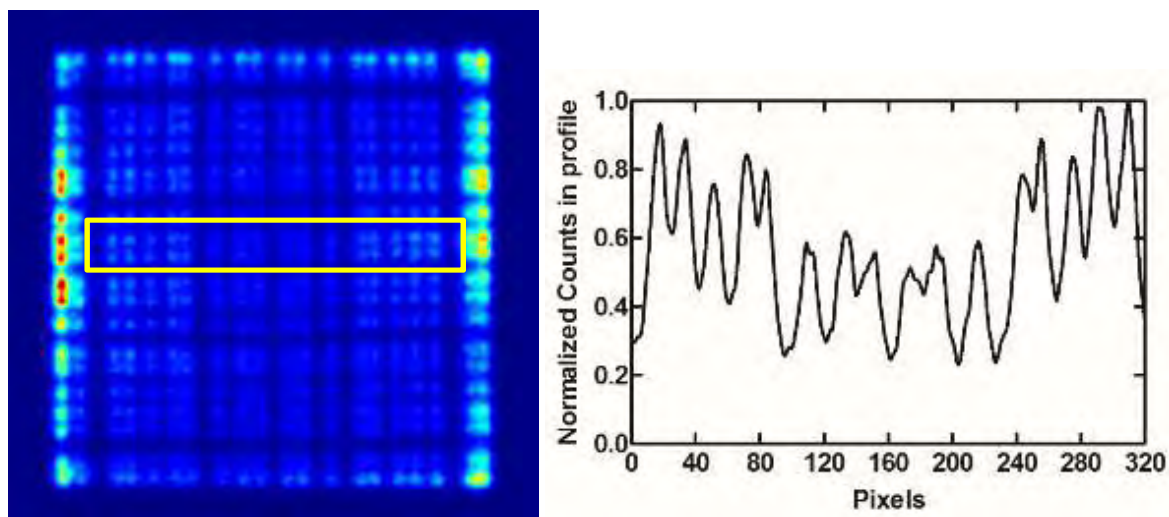
Για την αξιολόγηση του κυκλώματος SCD, ο PSPMT H8500 συζεύχθηκε με διακριτοποιημένο σπινθηριστή υλικού BGO και με μέγεθος κυψελίδας  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3 - 0.25 \text{ mm}$  διάκενο της εταιρίας Hilger. Μεταξύ του σπινθηριστή και της φωτοκαθόδου τοποθετήθηκε γυαλί πάχους  $2 \text{ mm}$  για την οπτική σύζευξη των δυο υλικών χωρίς τη χρήση γέλης σιλικόνης. Οι αντιστάσεις στη μήτρα



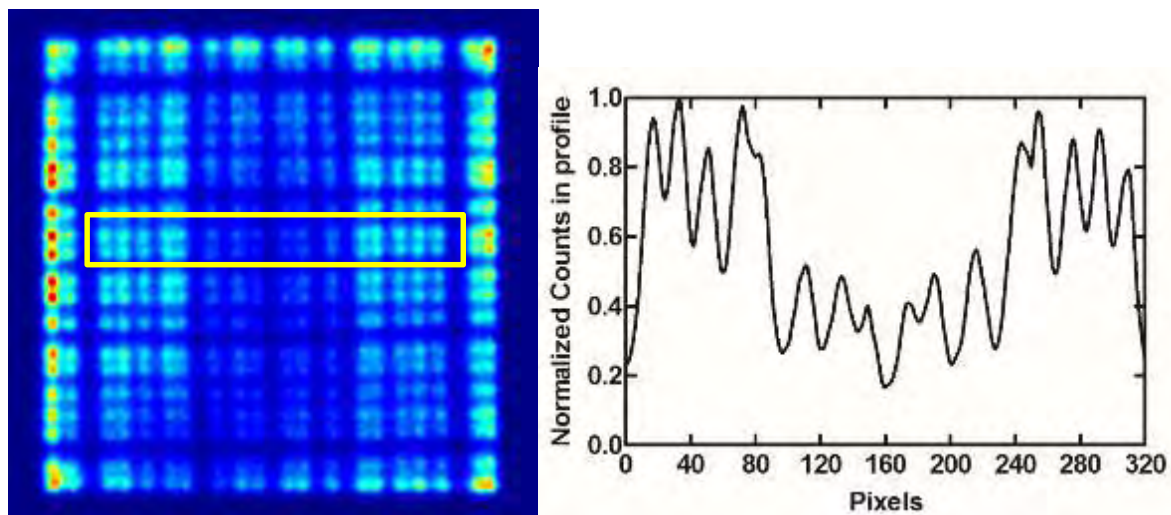
αντιστάσεων επιλέχθηκαν ίσες με  $1 \text{ k}\Omega$ , ενώ οι τιμές των αντιστάσεων στο συμμετρικό δικτύωμα μείωσης σημάτων αναφέρονται στον Πίνακα 5.1.

Για την ακτινοβολήση του σπινθηριστή χρησιμοποιήθηκε μια σημειακή πηγή  $^{22}\text{Na}$  ενεργότητας  $0.037 \text{ MBq}$ . Η πηγή τοποθετήθηκε σε απόσταση  $10 \text{ cm}$  μακριά από το κέντρο του ανιχνευτή χωρίς τη χρήση κατευθυντήρα. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η ομοιόμορφη απόκριση όλων των ανόδων του φωτοπολλαπλασιαστή. Οι ενισχυτές φασματοσκοπίας και οι ADCs είναι ρυθμισμένοι με βάση τις βέλτιστες ρυθμίσεις των προηγούμενων μετρήσεων με το κύκλωμα DPC.

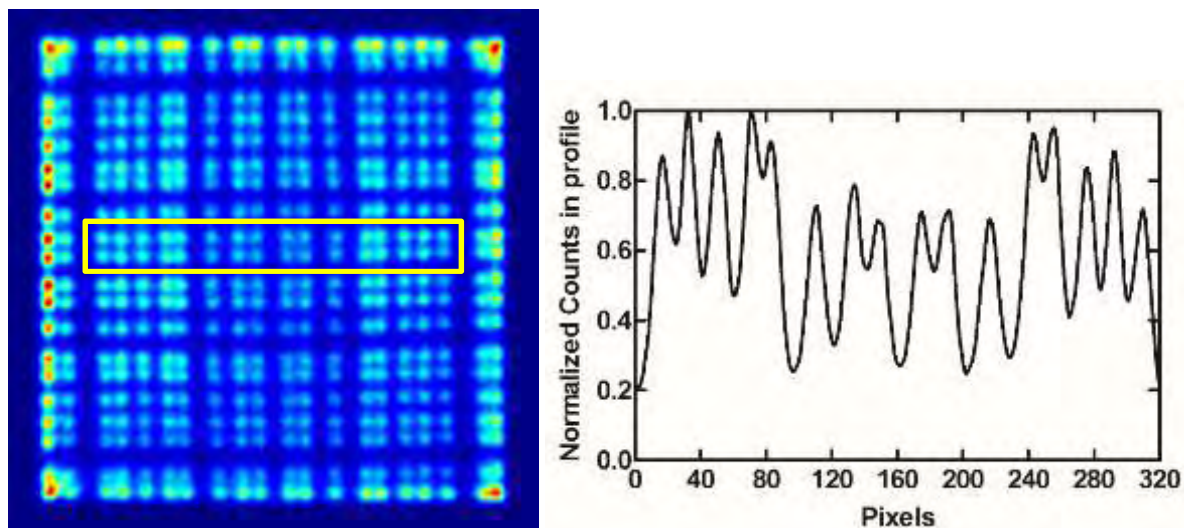
Τα Σχήματα 5.18 ως 5.22 παρουσιάζουν την απόκριση του ανιχνευτή για διαφορετικές τιμές υψηλής τάσης του PSPMT. Οι τιμές κυμαίνονται από  $-800\text{V}$  ως  $-980\text{V}$  για την αξιολόγηση της επίδρασης της υψηλής τάσης στην απόδοση του ανιχνευτή. Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η υψηλή τάση τόσο αυξάνεται και ο σηματοθορυβικός λόγος (Peak to Valley Ratio – PVR) των εικόνων, όπως υπολογίζεται από τα διαγράμματα των οριζόντιων τομών. Με κίτρινο πλαίσιο είναι σημειωμένη η περιοχή της τομής σε κάθε εικόνα. Ο Πίνακας 5.4 συγκεντρώνει όλες τις τιμές των PV ratio για τις διαφορετικές τάσεις.



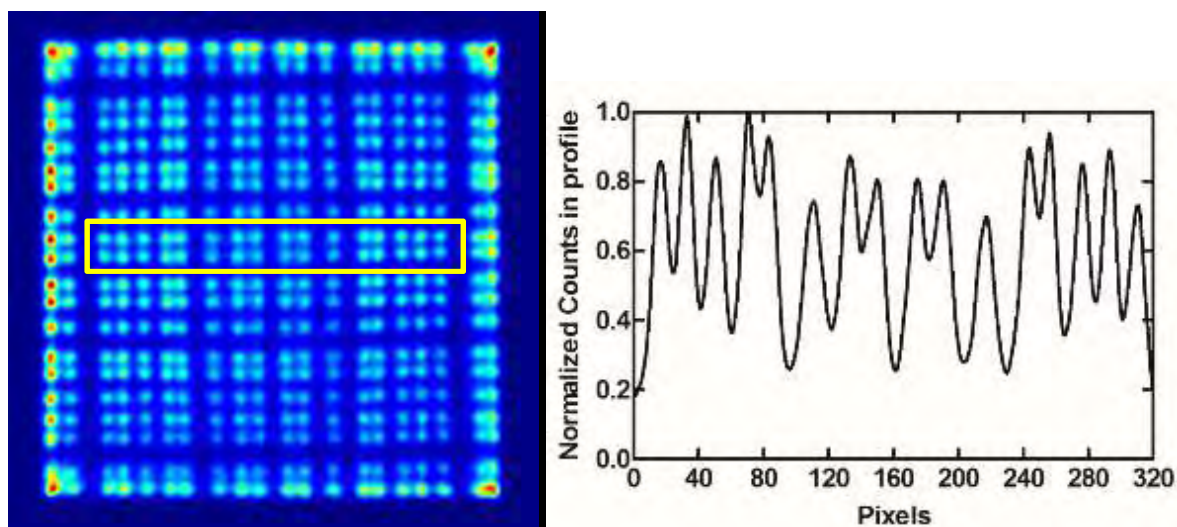
**Σχήμα 5.18.** Κύκλωμα SCD, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση  $-800\text{V}$



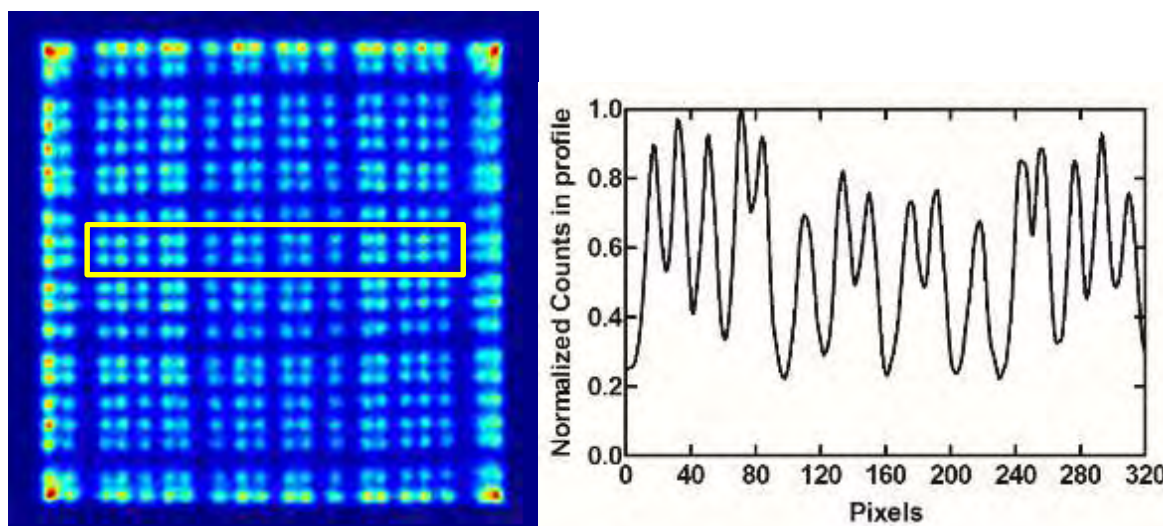
Σχήμα 5.19. Κύκλωμα SCD, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -850V



Σχήμα 5.20. Κύκλωμα SCD, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -900V



Σχήμα 5.21. Κύκλωμα SCD, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -950V

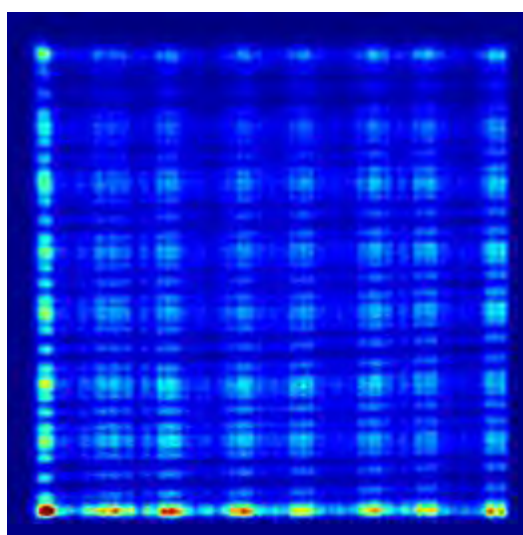


**Σχήμα 5.22.** Κύκλωμα SCD, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -980V

**Πίνακας 5.4.** Πίνακας τιμών PVR για διαφορετικές υψηλές τάσεις του H8500

	-800V	-850V	-900V	-950V	-980V
PVR	1.9	1.9	2.1	2.3	2.4

Για την εύρεση των ορίων του κυκλώματος SCD όπως και στην περίπτωση του DPC κυκλώματος, ο PSPMT συζεύχθηκε με τον διακριτοποιημένο σπινθηριστή υλικού CsI(Na) και με κυψελίδες  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ . Οι εικόνες του Σχήματος 5.23 παρουσιάζουν την απόκριση της ανιχνευτικής διάταξης. Παρατηρούμε ότι η απόκριση του SCD κυκλώματος είναι καλύτερη σε σχέση με αυτή του DPC καθώς είναι πιο ευδιάκριτη η δομή του σπινθηριστή και όχι μόνο η δομή των ανόδων.



**Σχήμα 5.23.** Τυπωμένο κύκλωμα SCD, σπινθηριστής CsI(Na)  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -980V

Συμπερασματικά, από την ανάλυση των δυο κυκλωμάτων καταλήγουμε ότι το κύκλωμα SCD για τον PSPMT H8500 προσφέρει καλύτερες επιδόσεις ως προς τη χωρική διακριτική ικανότητα και άρα τη δυνατότητα ανίχνευσης μικρότερων δομών.



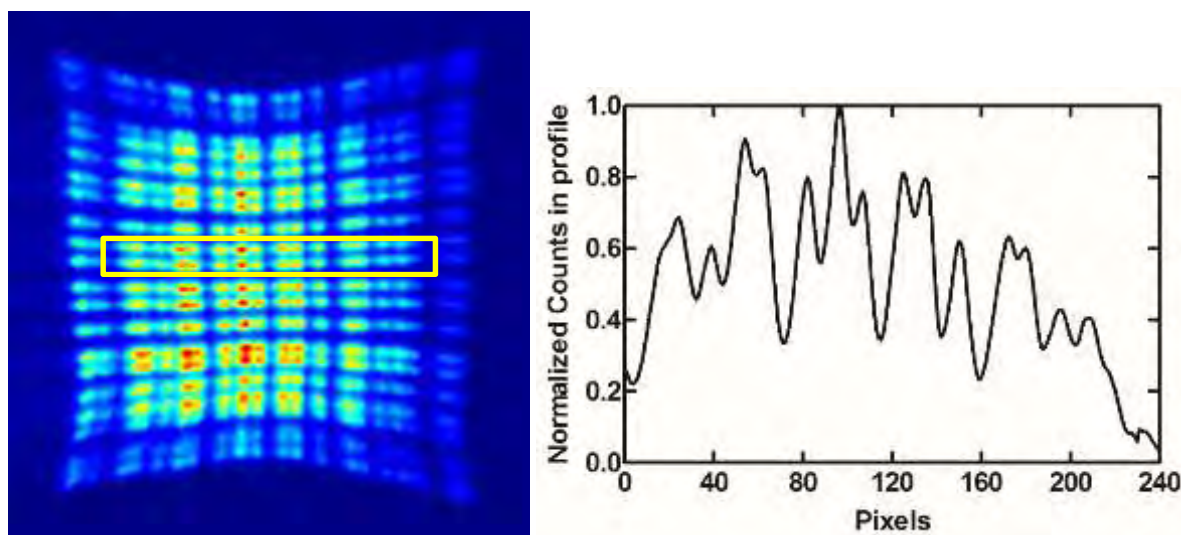
### 5.4.3 Κύκλωμα εξισορρόπησης κέρδους ανόδων

Σε συνέχεια της ανάλυσης του SCD κυκλώματος, εφαρμόστηκε το κύκλωμα εξισορρόπησης κέρδους ανόδων στον ανιχνευτή όπως ακριβώς περιγράφηκε στις Ενότητες 5.3.2 και 5.4.2. Το κύκλωμα εξισορρόπησης αποτελείται από μια ηλεκτρονική πλακέτα, η οποία εφαρμόστηκε ακριβώς μετά την έξοδο των ανόδων του H8500 και πριν από τη μήτρα αντιστάσεων του SCD κυκλώματος.

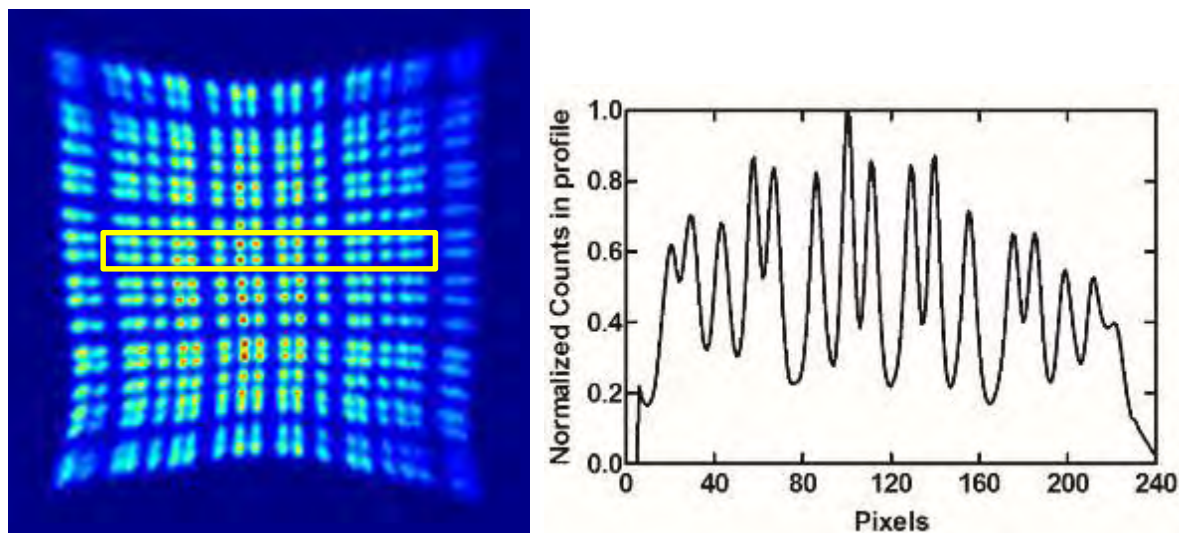
Οι εικόνες στα Σχήματα 5.24 ως 5.26 παρουσιάζουν την απόκριση του ανιχνευτή για τις διαφορετικές τιμές υψηλής τάσης που δοκιμάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Οι τιμές των -800V και -850V παραλείφθηκαν λόγω μειωμένης απόδοσης. Ο Πίνακας 5.5 συγκεντρώνει τις τιμές του PVR με και χωρίς την εφαρμογή του κυκλώματος εξισορρόπησης.

**Πίνακας 5.5.** Πίνακας τιμών PVR για διαφορετικές υψηλές τάσεις του H8500 με και χωρίς το κύκλωμα εξισορρόπησης

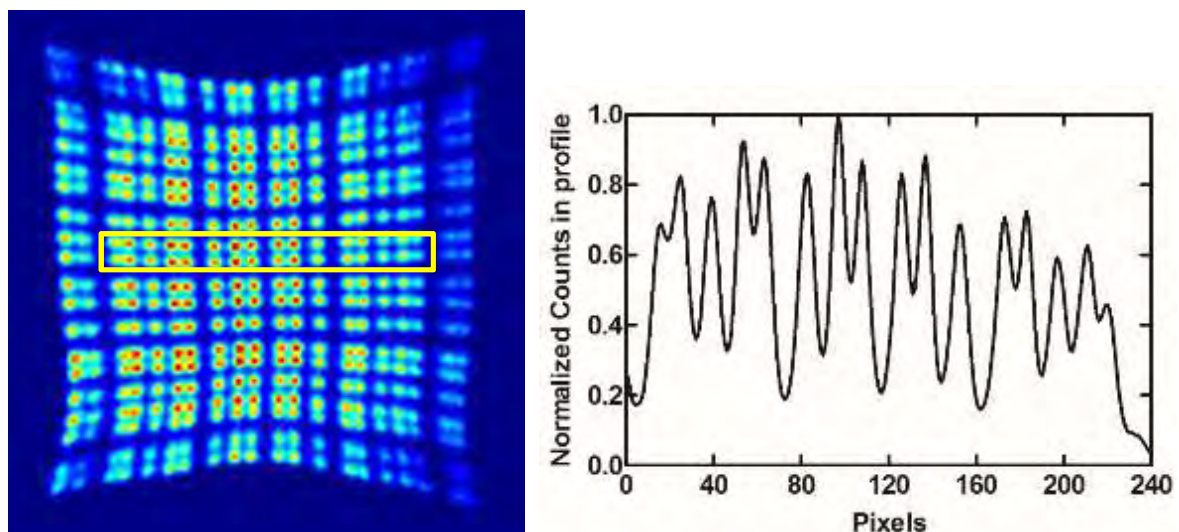
	-800V	-850V	-900V	-950V	-980V
<b>PVR χωρίς κύκλωμα εξισορρόπησης</b>	1.9	1.9	2.1	2.3	2.4
<b>PVR με κύκλωμα εξισορρόπησης</b>	-	-	1.8	2.5	2.7



**Σχήμα 5.24.** Κύκλωμα SCD με εξισορρόπηση κέρδους ανόδων, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -900V



**Σχήμα 5.25.** Κύκλωμα SCD με εξισορρόπηση κέρδους ανόδων, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -950V



**Σχήμα 5.26.** Κύκλωμα SCD με εξισορρόπηση κέρδους ανόδων, σπινθηριστής BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ , υψηλή τάση -980V

Από τις παραπάνω εικόνες και από τις τιμές του Πίνακα 5.5 παρατηρούμε ότι το κύκλωμα εξισορρόπησης του κέρδους των ανόδων του PSPMT βελτιώνει ελαφρώς την απόδοση του ανιχνευτή ως προς τη χωρική διακριτική ικανότητα και οι κυψελίδες του σπινθηριστή παρουσιάζουν μεγαλύτερη ομοιογένεια. Παράλληλα όμως παρατηρείται μια μικρή παραμόρφωση της δομής των ανόδων (τράβηγμα των τεσσάρων άκρων της εικόνας).

Όπως και στην προηγούμενη ενότητα, όσο αυξάνεται η υψηλή τάση του PSPMT, τόσο βελτιώνεται ο PVR. Η μέτρηση με υψηλή τάση -900V περιέχει κάποιο σφάλμα καθώς και η εικόνα του Σχήματος 5.24 δεν είναι η αναμενόμενη και παρατηρείται επίσης από την τιμή του PVR (1.8) σε αντίθεση με την τιμή (2.1) χωρίς την εφαρμογή του κυκλώματος εξισορρόπησης.

## 5.5 Σύνοψη

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης των τριών κυκλωμάτων, καταλήγουμε ότι το DPC κύκλωμα παρουσιάζει χαμηλότερες επιδόσεις σε σχέση με το SCD κύκλωμα, αλλά τα ηλεκτρονικά κυκλώματα που απαιτούνται για την υλοποίησή του είναι λιγότερο πολύπλοκα με λιγότερα στοιχεία (αντιστάσεις, ολοκληρωμένα, κτλ) και συνεπώς έχουν χαμηλότερη κατανάλωση. Για την κατασκευή ανιχνευτικών συστημάτων όπου δεν απαιτείται χωρική διακριτική ικανότητα μικρότερη των 3 - 4 mm, ενδείκνυται η χρήση του DPC κυκλώματος.

Το SCD κύκλωμα είναι το κύκλωμα επιλογής πολλών ανιχνευτικών διατάξεων καθώς προσφέρει υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα (1 - 3 mm) με μειωμένο αριθμό απαιτούμενων μονάδων ψηφιοποίησης. Το κύκλωμα εξισορρόπησης βελτιώνει την απόδοση του ανιχνευτή αλλά παράλληλα αυξάνει ελαφρώς την πολυπλοκότητα των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων. Για αυτό το λόγο αναλόγως την εφαρμογή του ανιχνευτή, μπορεί να επιλεγεί να χρησιμοποιηθεί το εν λόγω κύκλωμα συμπληρωματικά με το κύκλωμα SCD ή να χρησιμοποιηθεί μόνο το κύκλωμα SCD.

## Κεφάλαιο 6 Κατασκευή γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm<sup>2</sup>

### 6.1 Εισαγωγή

Η κατασκευή του γ - probe πεδίου 50 x 50 mm<sup>2</sup> αποτέλεσε την αφετηρία για την κατασκευή μιας εξειδικευμένης γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm<sup>2</sup>, η οποία είναι κατάλληλη για την ολόσωμη απεικόνιση μικρών πειραματόζων-μυών.

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η μελέτη κατασκευής μιας εξειδικευμένης γ - κάμερας για την ολόσωμη απεικόνιση μυών βασισμένη στη συστοιχία δυο PSPMTs (Ενότητα 5.2). Αρχικά αναλύονται τα δυο κυκλώματα ανάγνωσης, που παρουσιάστηκαν στις Ενότητες 5.3.1 και 5.3.2 και η συμπεριφορά τους στην ένωση των δυο PSPMTs. Εν συνεχεία, περιγράφεται η κατασκευή της ολοκληρωμένης κεφαλής και η σύνθεση όλου του συστήματος και τελικά παρουσιάζεται η πλήρης αξιολόγηση του συστήματος τόσο με ομοιώματα όσο και με πειραματόζωα με συμβατικά ραδιοφάρμακα.

### 6.2 Κύκλωμα διακριτοποιημένης θέσης (DPC)

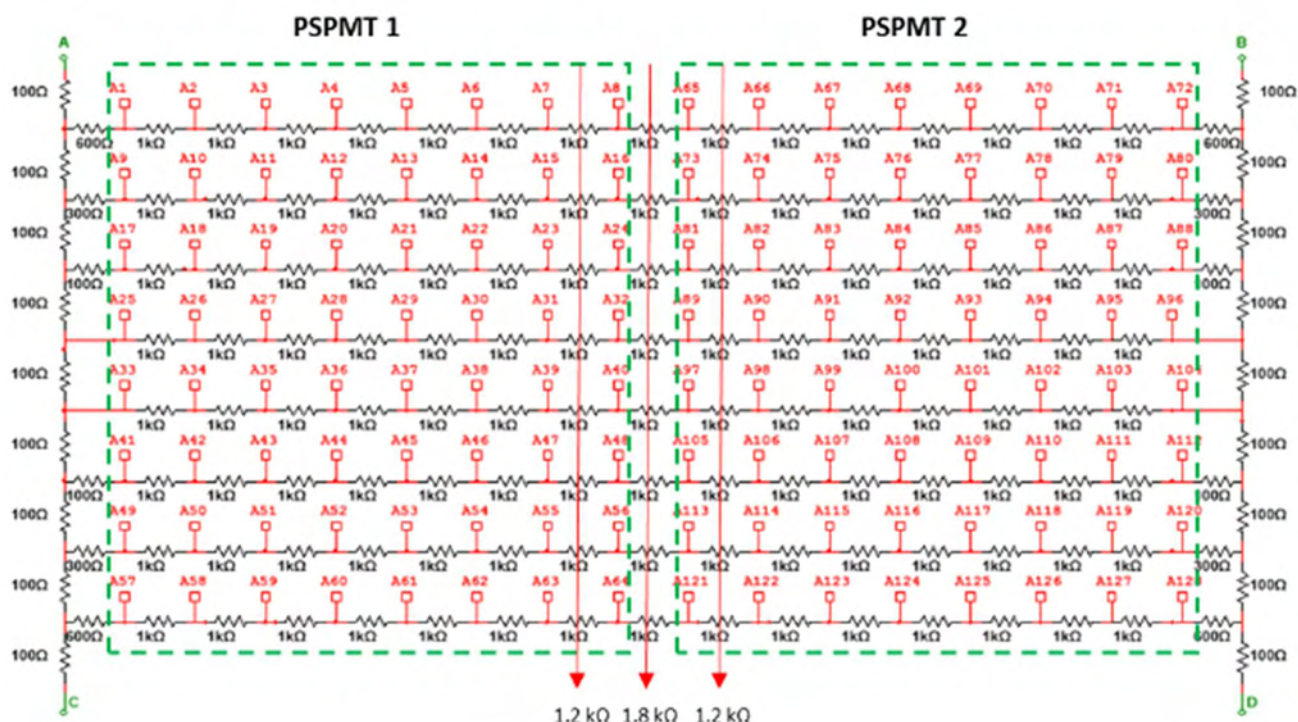
Η βασική ιδέα του κυκλώματος DPC αναλύθηκε στην Ενότητα 5.3.1 και όπως αναφέρθηκε αποτελείται από οριζόντιες αλυσίδες αντιστάσεων, οι οποίες ενώνονται σε δυο κάθετες αλυσίδες αντιστάσεων καταλήγοντας σε τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης A, B, C και D. Για την κατασκευή της γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm<sup>2</sup> χρησιμοποιήθηκαν δυο PSPMTs H8500 σε συστοιχία 2x1 (Ενότητα 6.4.3).

Για την αξιολόγηση του κυκλώματος η συστοιχία των PSPMTs συζεύχθηκε με διακριτοποιημένο κρύσταλλο υλικού BGO και με μέγεθος κυψελίδας 2 mm x 2 mm x 5 mm και διάκενο 0.3 mm. Οι εξωτερικές διαστάσεις του σπινθηριστή είναι 50 mm x 100 mm, ώστε να ταιριάζει στο σύστημα των δύο PSPMTs. Για την οπτική σύζευξη των δυο υλικών χρησιμοποιήθηκε ως οπτικός οδηγός γυαλί πάχους 2 mm και εν συνεχεία 4 mm για την καλύτερη διάχυση του φωτός στα άκρα των PSPMTs.

Τα σήματα από τους δυο PSPMTs αναλύονται και χρησιμοποιούνται σαν σήματα από έναν ανιχνευτή και όχι ως ξεχωριστά συστήματα. Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.1, το ενιαίο DPC κύκλωμα έχει ως είσοδο τις ανόδους και από τους δυο PSPMTs.

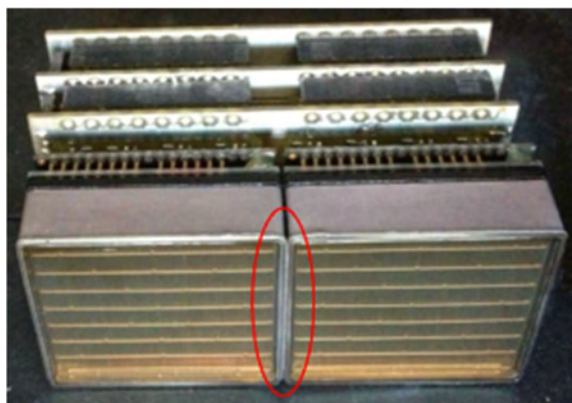
Τα τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης Xa, Xb, Yc, Yd προ-ενισχύονται μέσω ενός απλού βαθυπερατού φίλτρου, όπως περιγράφεται στην Ενότητα 5.3.1 και μέσω μιας ενισχυτικής βαθμίδας με στόχο την κατάλληλη μορφοποίησή τους για την είσοδο στον ενισχυτή φασματοσκοπίας που αναφέρθηκε στην Ενότητα 4.3.1.





**Σχήμα 6.1.** Κύκλωμα DPC πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$ , με σημειωμένες τις αλλαγές στις τιμές των αντιστάσεων

Το βασικό αντικείμενο αυτής της ενότητας είναι η μελέτη των τιμών των αντιστάσεων που πρέπει να χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να διακρίνονται όλες οι κυψελίδες του διακριτοποιημένου σπινθηριστή σε όλο το πεδίο και κυρίως στο διάκενο των δυο PSPMTs (Σχήμα 6.2).



**Σχήμα 6.2.** Συστοιχία H8500 PSPMTs. Σημειώνεται η "νεκρή περιοχή" στο σημείο σύνδεσης των PSPMTs.

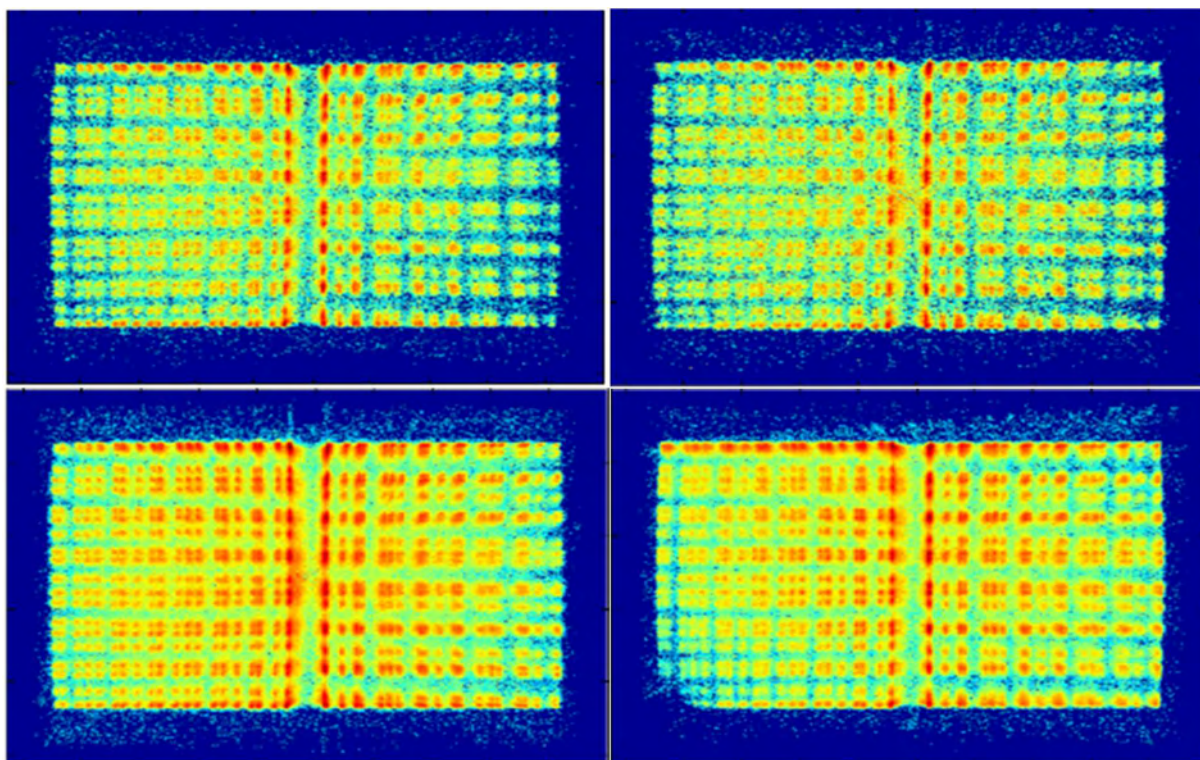
### 6.2.1 Ανάλυση και αποτελέσματα κυκλώματος DPC

Οι πρώτες δοκιμές του κυκλώματος DPC αφορούσαν τις τιμές της ενίσχυσης των ενισχυτών φασματοσκοπίας και της υψηλής τάσης των δυο PSPMTs. Οι PSPMTs που επιλέχθηκαν για την κατασκευή αυτής της γ - κάμερας είχαν κοντινή απόδοση κέρδους έτσι ώστε η διαφορά των υψηλών τάσεων να είναι μικρή.

Το Σχήμα 6.3 παρουσιάζει μια σειρά από πρωτογενείς εικόνες με διαφορετικές ενισχύσεις. Η τελευταία εικόνα (κάτω δεξιά) επιλέχθηκε ως η καλύτερη δυνατή με βάση τον διαχωρισμό των

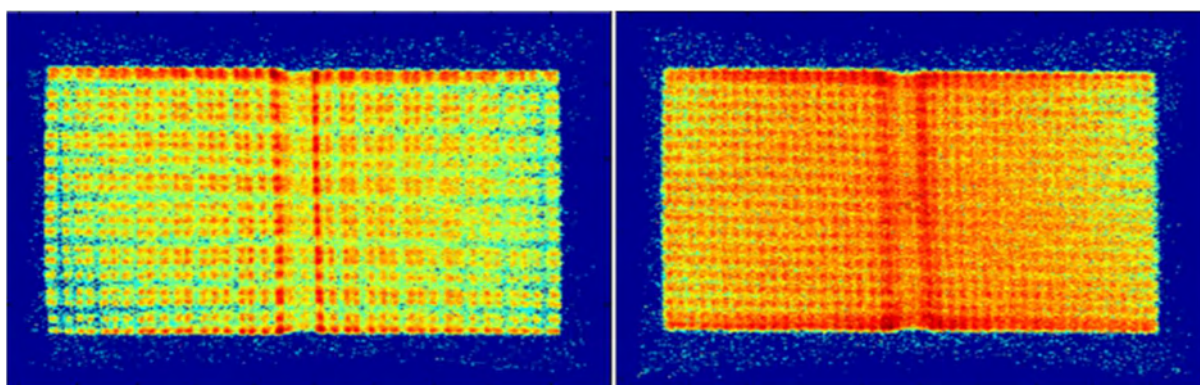


κυψελίδων και εν συνεχεία μελετήθηκε το DPC κύκλωμα. Η υψηλή τάση του PSPMT-1 επιλέχθηκε ίση με -950V και του PSPMT-2 ίση με -980V. Σε αυτές τις δοκιμές δεν χρησιμοποιήθηκε κάποιος οπτικός οδηγός.



**Σχήμα 6.3.** Πρωτογενείς εικόνες σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με διαφορετικές ρυθμίσεις ενισχυτών. Η τελική εικόνα (κάτω δεξιά) έχει  $X_a=X_b=Y_c=Y_d=5.0 \times 10$

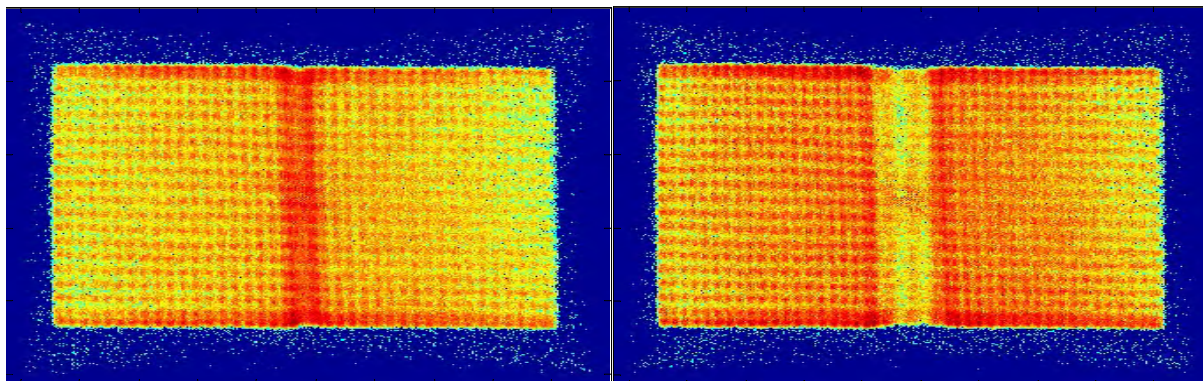
Το Σχήμα 6.4 απεικονίζει τις πρωτογενείς εικόνες του σπινθηριστή με την εισαγωγή οπτικού οδηγού 2 mm γυαλί (αριστερά) και 4 mm γυαλί (δεξιά). Όσο αυξάνεται το πάχος του οπτικού οδηγού, τόσο αυξάνεται η κατανομή του φωτός σε όλες τις ανόδους των PSPMTs, γίνεται λιγότερη εμφανής η δομή των ανόδων και τελικώς διακρίνονται οι κυψελίδες στην «νεκρή περιοχή».



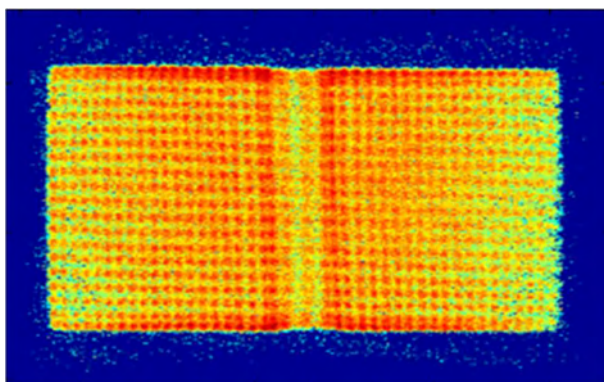
**Σχήμα 6.4.** Πρωτογενείς εικόνες σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με οπτικό οδηγό πάχους 2 mm (αριστερά) και 4 mm (δεξιά)

Για την περαιτέρω διάκριση των ενδιάμεσων κυψελίδων αρχικά μειώθηκε η τιμή των αντιστάσεων στο κέντρο του κυκλώματος από 1 kΩ σε 500 Ω. Με αυτή την αλλαγή παρατηρήσαμε ότι οι ενδιάμεσες κυψελίδες ενώθηκαν περαιτέρω αντί να διαχωριστούν. Έτσι, αντί για μείωση των

τιμών έγινε αύξηση των τιμών από 1 kΩ σε 2.2 kΩ (Σχήμα 6.5). Τελικά επειδή το κενό που δημιουργήθηκε με τις τιμές 2.2 kΩ ήταν πολύ μεγάλο, επιλέχθηκε η τιμή 1.8 kΩ. Με την ίδια λογική, αυξήθηκαν οι δυο στήλες πριν και μετά το κέντρο από 1 kΩ σε 1.2 kΩ (Σχήμα 6.6). Οι στήλες όπου πραγματοποιήθηκαν οι αλλαγές των τιμών των αντιστάσεων είναι σημειωμένες στο Σχήμα 6.1.



**Σχήμα 6.5.** Πρωτογενείς εικόνες σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με αλλαγή κεντρικών αντιστάσεων από 1 kΩ σε 500 Ω (αριστερά) και σε 2.2 kΩ (δεξιά)



**Σχήμα 6.6.** Πρωτογενής εικόνα σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με αλλαγή κεντρικών αντιστάσεων από 1 kΩ σε 1.8 kΩ και εκατέρωθεν στηλών σε 1.2 kΩ

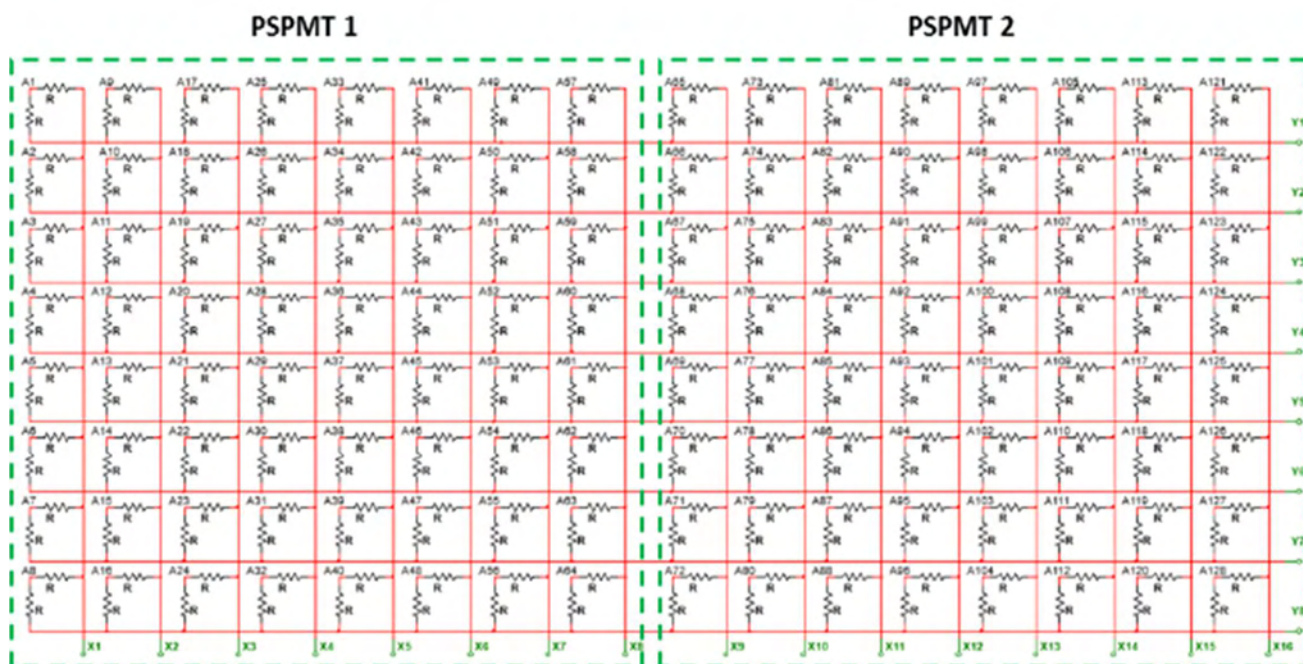
Με αυτές τις απλές αλλαγές στο κύκλωμα DPC επιτεύχθηκε ο διαχωρισμός όλων των κυψελίδων, ακόμα και στην «νεκρή περιοχή» των δυο PSPMTs. Να σημειωθεί ότι για την κατασκευή του ανιχνευτή πεδίου  $50 \times 50 \text{ mm}^2$ , χρησιμοποιήθηκε οπτικός οδηγός πάχους 2 mm, ενώ σε αυτή την περίπτωση με την αύξηση του πεδίου αυξήθηκε και το πάχος του οπτικού οδηγού στα 4 mm, κυρίως για την ανάκτηση πληροφορίας στη νεκρή περιοχή μεταξύ των 2 PSPMTs.

### 6.3 Συμμετρικό κύκλωμα ανάγνωσης ανόδων (SCD)

Το κύκλωμα SCD παρουσιάστηκε στην Ενότητα 5.3.2 και είναι αυτό που συναντάται συχνότερα στην βιβλιογραφία λόγω της υψηλότερης απόδοσής του σε σχέση με το DPC κύκλωμα. Η τεχνική SCD μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περισσότερους από έναν PSPMT με διαδιάστατη μήτρα ανόδων θεωρώντας ότι υπάρχουν ( $n \times m$ ) αριθμός γραμμών και στηλών και όχι μόνο ( $8 \times 8$ ) που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 5.3.2.



Για την κατασκευή του κυκλώματος SCD πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$ , βάζοντας του δυο PSPMTs H8500 σε συστοιχία έχουμε συνολικά 8 γραμμές (Y1, Y2,..., Y8) και 16 στήλες (X1, X2, ..., X16). Το σχηματικό του κυκλώματος παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.7. Σε αυτό το σημείο δεν χρειάζεται να γίνει κάποια αλλαγή στις τιμές των αντιστάσεων εφόσον η κάθε άνοδος αθροίζεται στην αντίστοιχη γραμμή και στήλη ξεχωριστά. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι αν αυξηθεί η τιμή της αντίστασης R από 1 kΩ σε 1.5 kΩ ή σε 2.2 kΩ, αυξάνεται ο σηματοθρομβικός λόγος των σημάτων καθώς περιορίζονται τα μικρά σήματα θορύβου και γι' αυτό το λόγο στο τελικό κύκλωμα για την κατασκευή της γ - κάμερας η τιμή της αντίστασης R επιλέχθηκε ίση με 2.2 kΩ.



Σχήμα 6.7. Κύκλωμα SCD πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$

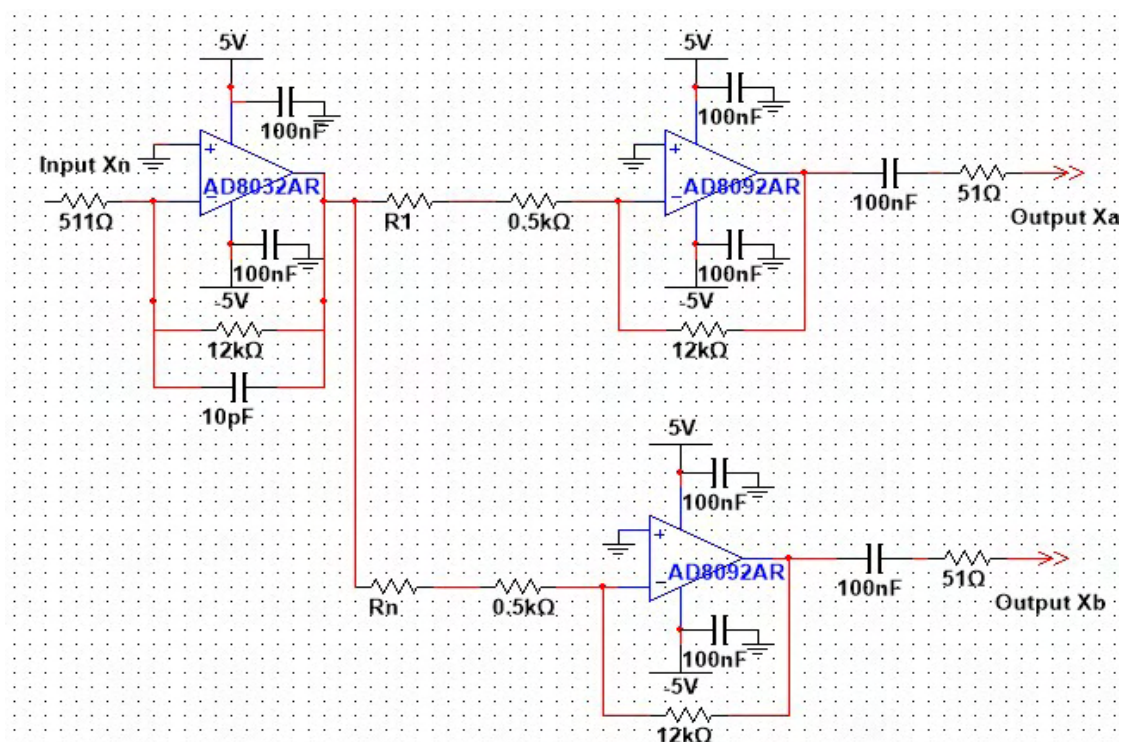
Το δεύτερο επίπεδο των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων του συστήματος περιλαμβάνει την προ-ενίσχυση των σημάτων της μήτρας αντιστάσεων του κυκλώματος SCD και την περαιτέρω μείωσή τους σε 4 σήματα προσδιορισμού θέσης (2X & 2Y) μέσω ενός δικτύματος αντιστάσεων που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 5.3.2, Σχήμα 5.8.

Για την προ-ενίσχυση των σημάτων μετά το κύκλωμα SCD χρησιμοποιούνται κυκλώματα ευαισθησίας φορτίου ή ολοκληρωτών μετατρέποντας το ρεύμα εισόδου του ενισχυτή σε τάση εξόδου ανάλογη του συνολικού φορτίου εισόδου<sup>168</sup>. Η τιμή της προ-ενίσχυσης (χρόνος ολοκλήρωσης του παλμού εισόδου) επιλέχθηκε με βάση το χρόνο απόκρισης του σπινθηριστή. Ο σπινθηριστής που χρησιμοποιήθηκε είναι ο ίδιος που περιγράφηκε στην Ενότητα 6.2.

Μετά το δίκτυο αντιστάσεων υλοποιήθηκε ένα παθητικό φίλτρο μορφοποίησης των παλμών, έτσι ώστε τα τελικά σήματα να είναι κατάλληλα για ψηφιοποίηση. Οι τιμές του φίλτρου επιλέχθηκαν κατάλληλα ώστε η διάρκεια των παλμών να είναι 1.6μsec. Το τελικό στάδιο της ενίσχυσης των παλμών διαμορφώθηκε με βάση την ανώτατη τάση εισόδου του ψηφιοποιητή (1V) (βλέπε Ενότητα 6.4.5).

### 6.3.1 Ανάλυση και αποτελέσματα κυκλώματος SCD

Εφόσον το κύκλωμα SCD προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το κύκλωμα DPC όπως αξιολογήθηκε στο Κεφάλαιο 4, στην ανάλυση αυτού του κυκλώματος για πεδίο  $50 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$  δεν χρησιμοποιήθηκαν οι ενισχυτές φασματοσκοπίας όπως σε όλα τα προηγούμενα συστήματα, αλλά σχεδιάστηκαν πρότυπα κυκλώματα προ-ενίσχυσης και ενίσχυσης κατάλληλα για την μορφοποίηση των παλμών και την είσοδό τους στους ADCs. Τα κυκλώματα αυτά δε διαφέρουν στη μορφολογία τους από τα κυκλώματα που παρουσιάστηκαν στο Σχήμα 5.9, αλλά τροποποιήθηκαν κατάλληλα οι τιμές ώστε οι παλμοί εξόδου να έχουν τα απαραίτητα χαρακτηριστικά για να αποτελέσουν είσοδο στους ADCs. Το Σχήμα 6.8 παρουσιάζει το τελικό σχηματικό των προ-ενισχυτών αλλά και των τελικών ενισχυτών μετά το δικτύωμα. Τέλος, η υψηλή τάση επιλέχθηκε ίση με  $-953\text{V}$  και  $-913\text{V}$  για τους δυο PSPMTs αντίστοιχα.



**Σχήμα 6.8.** Ενισχυτικές βαθμίδες για το κύκλωμα SCD πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$

Οι τιμές του δικτύωματος αντιστάσεων υπολογίστηκαν με τους τύπους (5.3) και (5.4), της Ενότητας 5.3.2. Στη συνέχεια έγιναν οι απαραίτητες τροποποιήσεις έτσι ώστε να είναι ευδιάκριτες όλες οι κυψελίδες του σπινθηριστή. Οι τελικές τιμές των αντιστάσεων καταγράφονται στους Πίνακες 6.1 και 6.2.

**Πίνακας 6.1.** Τιμές δικτυώματος αντιστάσεων για την Χ διεύθυνση

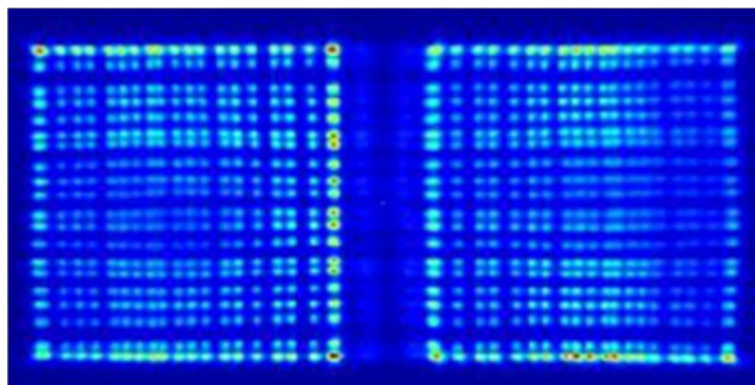
# σήματος	$R_A$	$R_B$
1	5.0 k $\Omega$	0.16 k $\Omega$
2	2.7 k $\Omega$	0.20 k $\Omega$
3	1.8 k $\Omega$	0.24 k $\Omega$
4	1.3 k $\Omega$	0.27 k $\Omega$
5	1.0 k $\Omega$	0.30 k $\Omega$
6	0.72 k $\Omega$	0.33 k $\Omega$
7	0.64 k $\Omega$	0.36 k $\Omega$
8	0.51 k $\Omega$	0.43 k $\Omega$
9	0.43 k $\Omega$	0.51 k $\Omega$
10	0.36 k $\Omega$	0.64 k $\Omega$
11	0.33 k $\Omega$	0.72 k $\Omega$
12	0.30 k $\Omega$	1.0 k $\Omega$
13	0.27 k $\Omega$	1.3 k $\Omega$

14	0.24 k $\Omega$	1.8 k $\Omega$
15	0.20 k $\Omega$	2.7 k $\Omega$
16	0.16 k $\Omega$	5.0 k $\Omega$

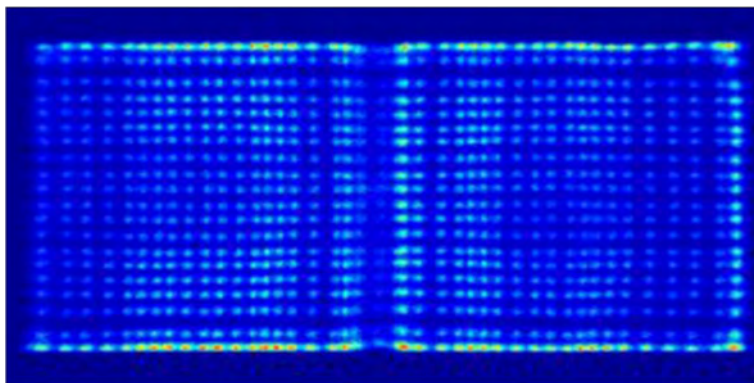
**Πίνακας 6.2.** Τιμές δικτυώματος αντιστάσεων για την Υ διεύθυνση

# σήματος	$R_A$	$R_B$
1	5.6 k $\Omega$	0.62 k $\Omega$
2	2.7 k $\Omega$	0.82 k $\Omega$
3	1.8 k $\Omega$	0.91 k $\Omega$
4	1.5 k $\Omega$	1.2 k $\Omega$
5	1.2 k $\Omega$	1.5 k $\Omega$
6	0.91 k $\Omega$	1.8 k $\Omega$
7	0.82 k $\Omega$	2.7 k $\Omega$
8	0.62 k $\Omega$	5.6 k $\Omega$

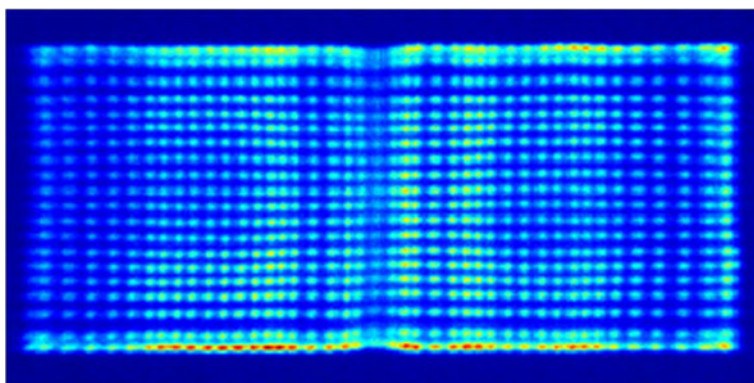
Η συμπεριφορά του σπινθηριστή και ο τρόπος που «συμπυκνώνονται» ή διαχωρίζονται περισσότερο οι κυψελίδες του καθώς και το βέλτιστο πάχος οπτικού οδηγού καταγράφηκε με την μελέτη του κυκλώματος DPC. Σε αυτή την ενότητα παρατίθενται η τελική πρωτογενής εικόνα με το κύκλωμα SCD (Σχήμα 6.11) και η πρωτογενής εικόνα με οπτικό οδηγό πάχους 2 mm (Σχήμα 6.9) και 3 mm (Σχήμα 6.10) για την πληρότητα της μελέτης.

**Σχήμα 6.9.** Πρωτογενής εικόνα σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με οπτικό οδηγό πάχους 2 mm





**Σχήμα 6.10.** Πρωτογενής εικόνα σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με οπτικό οδηγό πάχους 3 mm



**Σχήμα 6.11.** Πρωτογενής εικόνα σπινθηριστή BGO  $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  με οπτικό οδηγό πάχους 4 mm

Η διαφορά της ποιότητας των δυο κυκλωμάτων, DPC και SCD, είναι περισσότερο εμφανής στον ανιχνευτή πεδίου  $50 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$  σε σχέση με τον ανιχνευτή πεδίου  $50 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ , που παρουσιάστηκε στο Κεφάλαιο 5. Η πρωτογενής εικόνα του Σχήματος 6.11 σε σχέση με την εικόνα του Σχήματος 6.6 απεικονίζει πολύ πιο ευδιάκριτα όλες τις κυψελίδες χωρίς έντονο υπόβαθρο, το οποίο περιορίζει την χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος.

## 6.4 Δομή γ - κάμερας πεδίου $50 \times 100 \text{ mm}^2$

### 6.4.1 Κατευθυντήρας

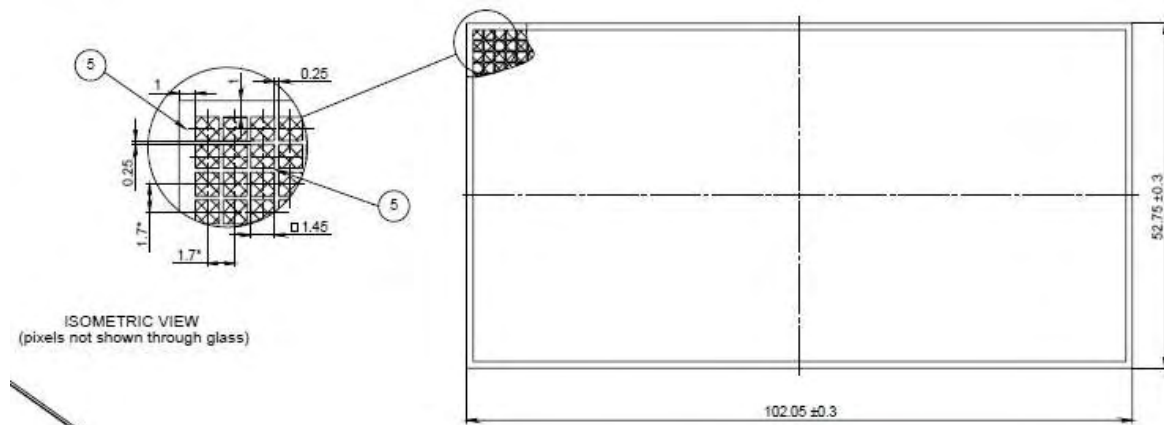
Ο κατευθυντήρας που χρησιμοποιήθηκε κατασκευάστηκε από την εταιρία Nuclear Fields<sup>169</sup>. Ο πυρήνας του είναι από μολύβι, περιμετρικά έχει τοποθετηθεί αλουμίνιο πάχους 3 mm και περικλείεται σε φωτοστεγανό περίβλημα (Σχήμα 6.12). Χαρακτηρίζεται ως κατευθυντήρας γενικού τύπου με παράλληλες εξαγωγικές οπές διαμέτρου 1.4 mm και ύψους 26 mm.



Σχήμα 6.12. Κατευθυντήρας από την εταιρία Nuclear Fields

#### 6.4.2 Σπινθηριστής

Ο σπινθηριστής που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη κατασκευάστηκε από την εταιρία Amcrys Ltd<sup>170</sup> και είναι διακριτοποιημένος υλικού CsI(Na) με μέγεθος κυψελίδας  $1.45 \text{ mm} \times 1.45 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$  και διάκενο  $0.25 \text{ mm}$ . Οι εξωτερικές διαστάσεις του σπινθηριστή είναι  $102.05 \text{ mm} \times 52.75 \text{ mm} \times 8 \text{ mm}$ , με  $1 \text{ mm}$  αντανakλαστικό υλικό περιμετρικά. Τέλος, έχει προστεθεί βοριοπυριτικό γυαλί πάχους  $2 \text{ mm}$  για την οπτική του σύζευξη με τον PSPMT αλλά και για την προστασία του υλικού λόγω της υγροσκοπικής του φύσης. Το σχηματικό του κρυστάλλου απεικονίζεται στο Σχήμα 6.13.



Σχήμα 6.13. Μηχανολογικό σχέδιο σπινθηριστή

#### 6.4.3 Ανιχνευτής

Η κεφαλή της γ - κάμερας βασίζεται στους PSPMTs H8500 του οίκου Hamamatsu<sup>129</sup>, τοποθετημένους σε συστοιχία σχηματίζοντας οπτικό πεδίο  $\sim 50 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$  (Σχήμα 6.14).

Ο PSPMT H8500 του οίκου Hamamatsu είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος PSPMT σε εξειδικευμένα συστήματα πυρηνικής ιατρικής απεικόνισης έτσι όπως αποτυπώνεται στη βιβλιογραφία της τελευταίας 20ετίας<sup>99,160,161,171</sup>. Η αναλυτική περιγραφή του H8500 έχει αναλυθεί στην Ενότητα 5.2.

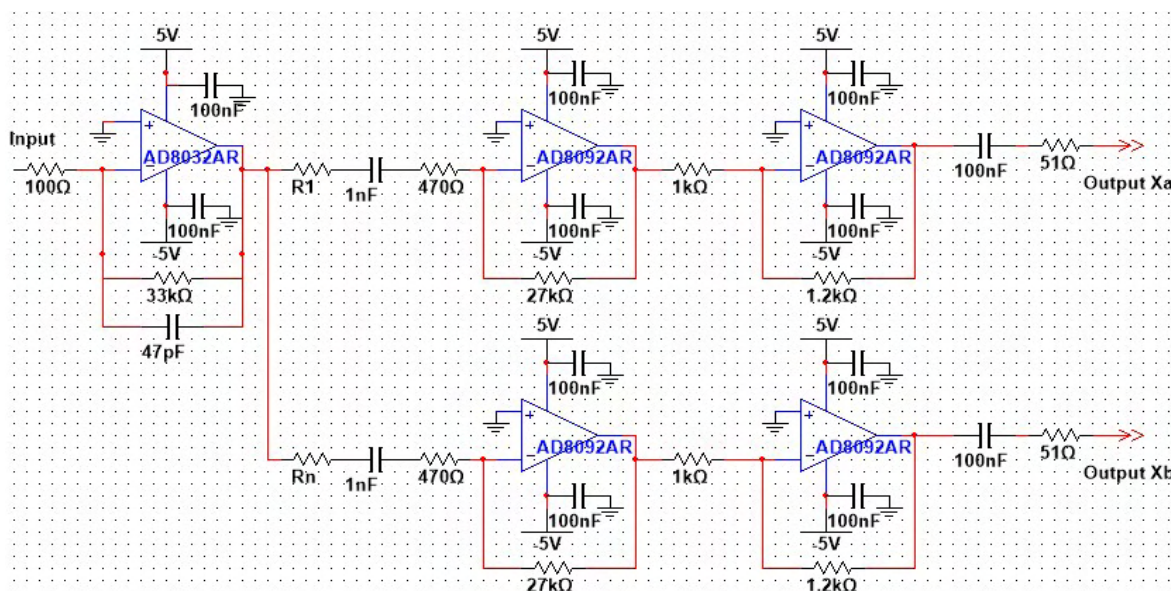


Σχήμα 6.14. Συστοιχία PSPMTs H8500

Το παράθυρο εισόδου του PSPMT αποτελείται από βοριοπυριτικό γυαλί, υλικό όμοιο με του σπινθηριστή. Για τη βέλτιστη μετάδοση του φωτός, μεταξύ των 2 γυαλιών τοποθετήθηκε γέλη σιλικόνης (BC-630, Saint-Cobain)<sup>172</sup>.

#### 6.4.4 Ηλεκτρονικά κυκλώματα

Τα κυκλώματα που χρησιμοποιήθηκαν για την λήψη των σημάτων από τους PSPMTs και την μορφοποίησή τους πριν την ψηφιοποίηση αναλύθηκαν στην Ενότητα 6.3. Λόγω της αλλαγής του σπινθηριστή στο τελικό σύστημα, οι τιμές των κυκλωμάτων ενίσχυσης τροποποιήθηκαν όπως και το δικτύωμα αντιστάσεων. Το τελικό κύκλωμα παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.15 και ο Πίνακας 6.3 και Πίνακας 6.4 συγκεντρώνουν τις τελικές τιμές των αντιστάσεων.



Σχήμα 6.15. Ενισχυτικές βαθμίδες για το κύκλωμα SCD πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$  και σπινθηριστή CsI(Na)



**Πίνακας 6.3.** Τιμές δικτυώματος αντιστάσεων για την Χ διεύθυνση

# σήματος	R <sub>A</sub>	R <sub>B</sub>
1	6.8 kΩ	0.22 kΩ
2	2.2 kΩ	0.23 kΩ
3	1.35 kΩ	0.25 kΩ
4	0.97 kΩ	0.27 kΩ
5	0.75 kΩ	0.30 kΩ
6	0.62 kΩ	0.33 kΩ
7	0.51 kΩ	0.36 kΩ
8	0.45 kΩ	0.41 kΩ
9	0.41 kΩ	0.45 kΩ
10	0.36 kΩ	0.51 kΩ
11	0.33 kΩ	0.62 kΩ
12	0.30 kΩ	0.75 kΩ
13	0.27 kΩ	0.97 kΩ

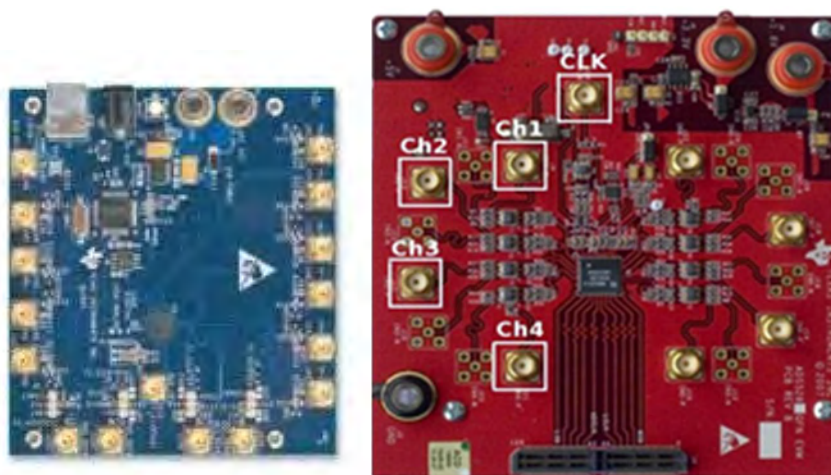
14	0.25 kΩ	1.35 kΩ
15	0.23 kΩ	2.2 kΩ
16	0.22 kΩ	6.8 kΩ

**Πίνακας 6.4.** Τιμές δικτυώματος αντιστάσεων για την Υ διεύθυνση

# σήματος	R <sub>A</sub>	R <sub>B</sub>
1	6.8 kΩ	0.68 kΩ
2	2.2 kΩ	0.82 kΩ
3	1.7 kΩ	0.97 kΩ
4	1.35 kΩ	1.1 kΩ
5	1.1 kΩ	1.35 kΩ
6	0.97 kΩ	1.7 kΩ
7	0.82 kΩ	2.2 kΩ
8	0.68 kΩ	6.8 kΩ

#### 6.4.5 Σύστημα απόκτησης δεδομένων

Για την ψηφιοποίηση και επεξεργασία των τεσσάρων σημάτων προσδιορισμού θέσης (2X & 2Y) και την μεταφορά της πληροφορίας ενδιαφέροντος στον υπολογιστή υλοποιήθηκε ένα νέο σύστημα απόκτησης δεδομένων, το οποίο βασίστηκε σε γρήγορους και χαμηλής κατανάλωσης ADCs, οι οποίοι συνδέονται σε μια συστοιχία επιτόπια προγραμματιζόμενων πυλών (Field Programmable Gate Arrays – FPGA) της εταιρείας Xilinx. Το ενσωματωμένο σύστημα, το οποίο υλοποιήθηκε και η μέθοδος αποσειριοποίησης των ψηφιακών δεδομένων μέσα στο FPGA αποτελούν αντικείμενο της διδακτορικής διατριβής του Δρ. Ελ. Φυσικόπουλου, με τον οποίο υπήρξε στενή συνεργασία.



Σχήμα 6.16. Γεννήτρια συχνοτήτων (αριστερά), Αναπτυξιακή πλακέτα ADCs (δεξιά)



Σχήμα 6.17. Αναπτυξιακή κάρτα Spartan 6 SP605

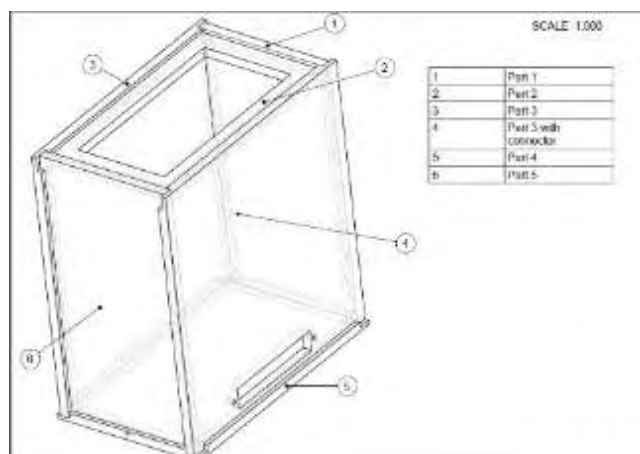
Για την ψηφιοποίηση των σημάτων χρησιμοποιήθηκε ένας οκτακάναλος ADC, μοντέλο ADS5282 Evaluation board της εταιρείας Texas Instruments. Η αναπτυξιακή πλακέτα (Σχήμα 6.16, δεξιά) περιλαμβάνει 8 εισόδους SMA, με συχνότητα δειγματοληψίας έως 65 MHz και διακριτική ικανότητα 12 bits<sup>173</sup>. Το εύρος παλμών που δέχονται ως είσοδο οι συγκεκριμένοι ADCs είναι από -1 V ως +1 V. Στη συγκεκριμένη εφαρμογή χρησιμοποιήθηκαν τα 4 από τα 8 διαθέσιμα κανάλια και η συχνότητα δειγματοληψίας επιλέχθηκε στα 40 MHz. Με αυτόν τον τρόπο επιτεύχθηκε μεγάλη ακρίβεια στην ψηφιακή αναπαράσταση των αναλογικών σημάτων, έχοντας αρκετά δείγματα ανά παλμό. Για τον προγραμματισμό χρησιμοποιήθηκε μία γεννήτρια συχνοτήτων, μοντέλο CDCE62005 Evaluation board της εταιρείας Texas Instruments (Σχήμα 6.16, αριστερά)<sup>174</sup>, η οποία παρείχε την κατάλληλη είσοδο (παλμό ρολογιού συχνότητας 40 MHz) στην αναπτυξιακή πλακέτα του ADC.

Για την ψηφιακή επεξεργασία των ψηφιοποιημένων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η αναπτυξιακή κάρτα Spartan 6 SP605 Evaluation Kit (Σχήμα 6.17)<sup>175</sup>, η οποία περιλαμβάνει ένα Spartan 6 FPGA (XC6SLX45T), μία εξωτερική μνήμη τύπου DDR3 SDRAM, χωρητικότητας 128 Mbyte και μία θύρα Ethernet, που χρησιμοποιήθηκαν για την προσωρινή αποθήκευση και την μετέπειτα μεταφορά των δεδομένων στον υπολογιστή. Η συγκεκριμένη αναπτυξιακή κάρτα παρέχει επαρκείς διαθέσιμους πόρους για την αποθήκευση των ψηφιοποιημένων δεδομένων σε καταχωρητές ολίσθησης 64 θέσεων καλύπτοντας την απαίτηση που δημιουργείται από την επιλογή υψηλότερης

συχνότητας δειγματοληψίας λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψιν την συνολική χρονική διάρκεια των αναλογικών παλμών ( $64 * 25 \text{ ns} = 1.6 \text{ usec}$ ).

#### 6.4.6 Θωράκιση

Η κεφαλή της κάμερας είναι τοποθετημένη μέσα σε μεταλλικό κουτί από βολφράμιο πάχους 5mm για την εξωτερική θωράκισή της. Το κουτί αποτελείται από 6 διαφορετικά μέρη, από τα οποία μόνο το ένα μπορεί να μετακινηθεί (part 6) και τα υπόλοιπα είναι σταθερά ενωμένα μεταξύ τους (Σχήμα 6.18). Η πρόσοψη της θωράκισης έχει ένα ανοικτό πλαίσιο  $50 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$ , το οποίο είναι πλήρως ευθυγραμμισμένο με τον σπινθηριστή με εσωτερικές πλαστικές βάσεις, οι οποίες σχεδιάστηκαν και εκτυπώθηκαν με τη μέθοδο της τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D-printing).



Σχήμα 6.18. Θωράκιση σπινθηρογραφικής κεφαλής

#### 6.4.7 Σύστημα γ - κάμερας πεδίου $50 \times 100 \text{ mm}^2$

Η ολοκληρωμένη εικόνα της σπινθηρογραφικής κεφαλής παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.19. Αριστερά φαίνεται το τροφοδοτικό υψηλής τάσης 2 εξόδων και δεξιά η κεφαλή. Στο πάνω μέρος του κατευθυντήρα είναι τοποθετημένο ένα τριχοειδές διαλύματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .



Σχήμα 6.19. Σπινθηρογραφική κεφαλή και τροφοδοτικό υψηλής τάσης 2 εξόδων

## 6.5 Μέθοδοι αξιολόγησης συστήματος

Η αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το ραδιενεργό ισότοπο <sup>99m</sup>Tc ενέργειας 140 keV, το οποίο ενδείκνυται για SPECT εφαρμογές. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν είναι η ενεργειακή διακριτική ικανότητα, η ενδογενής χωρική διακριτική ικανότητα, η χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος καθώς και η ευαισθησία. Όλες οι μετρήσεις διεξάχθηκαν με βάση τη βιβλιογραφία για την αξιολόγηση απεικονιστικών συστημάτων μικρού FOV<sup>176,177</sup>.

### 6.5.1 Ενεργειακή διακριτική ικανότητα

Για τη μέτρηση της ενεργειακής διακριτικής ικανότητας του συστήματος τοποθετήθηκε μια σημειακή πηγή ενεργότητας ~3.7 MBq σε απόσταση ~500 mm από το κέντρο της κεφαλής. Για τη συγκεκριμένη μέτρηση δεν χρησιμοποιήθηκε ο κατευθυντήρας. Εφόσον το σύστημα αποτελείται από διακριτοποιημένο σπινθηριστή, η ενεργειακή διακριτική ικανότητα υπολογίζεται από το κανονικοποιημένο ενεργειακό φάσμα όλων των κυψελίδων και ισούται με το FWHM του φάσματος δια τη θέση της κορυφής του. Το κανονικοποιημένο ενεργειακό φάσμα ισούται με το άθροισμα όλων των επιμέρους ενεργειακών φασμάτων των κυψελίδων του σπινθηριστή, τα οποία προηγουμένως έχουν μορφοποιηθεί κατάλληλα.

### 6.5.2 Ενδογενής χωρική διακριτική ικανότητα

Η ενδογενής χωρική διακριτική ικανότητα εκφράζεται μέσω της συνάρτησης ανίχνευσης ακμών (Edge Response Function - ERF)<sup>178</sup>. Διαφορίζοντας αυτή τη συνάρτηση, υπολογίζεται η συνάρτηση γραμμικής διασποράς (Line Spread Function - LSF), το FWHM της οποίας δίνει επίσης μια εκτίμηση για την ενδογενή χωρική διακριτική ικανότητα. Για τον υπολογισμό της ERF<sub>90%-10%</sub> χρησιμοποιήθηκε ομοίωμα λεπτής σχισμής κατά την οριζόντια και κάθετη διεύθυνση του οπτικού πεδίου της κεφαλής - χωρίς τον κατευθυντήρα. Η σχισμή, πάχους 2 mm, απείχε 40 mm από την επιφάνεια του κρυστάλλου και η σημειακή πηγή, ενεργότητας ~13 MBq, τοποθετήθηκε ~250 mm κάθετα από το κέντρο της σχισμής. Ο χρόνος κάθε μέτρησης ήταν 20 min για την απόκτηση καλής στατιστικής.

### 6.5.3 Χωρική διακριτική ικανότητα

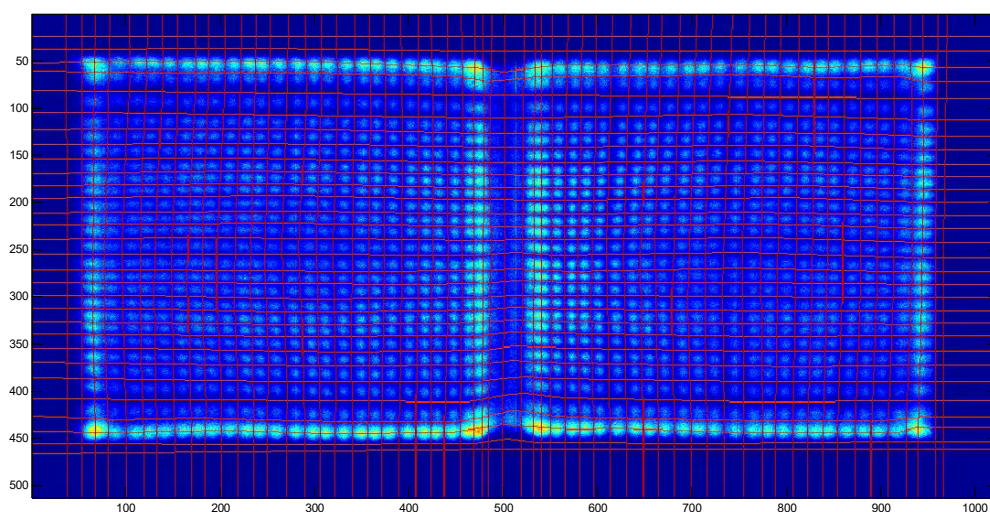
Η χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος υπολογίζεται από το FWHM του προφίλ μιας γραμμικής πηγής σε διάφορες αποστάσεις. Η γραμμική πηγή που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένα τριχοειδές εσωτερικής διαμέτρου 1.1 mm και εξωτερικής 1.3 mm, μήκους 40 mm το οποίο περιείχε διάλυμα τεχνητίου <sup>99m</sup>Tc ενεργότητας 5.55 MBq. Το τριχοειδές τοποθετήθηκε στο κέντρο του πεδίου παράλληλα στον οριζόντιο άξονα και σε αποστάσεις 0 mm, 5 mm, 10 mm, 20 mm, 30 mm, 40 mm, 50 mm, 60 mm, 80 mm και 100 mm από την επιφάνεια του κατευθυντήρα. Ο χρόνος μέτρησης για κάθε απόσταση ήταν 2 min.

#### 6.5.4 Ευαισθησία

Η ευαισθησία του συστήματος εκφράζεται ως ο αριθμός των κρούσεων ανά μονάδα χρόνου και ανά μονάδα ενεργότητας (cps/MBq) και υπολογίστηκε από το προηγούμενο πείραμα για όλες τις αποστάσεις και με διορθωμένη ενεργότητα ανάλογα με το χρόνο λήψης της κάθε μέτρησης.

#### 6.5.5 Διόρθωση ομοιομορφίας πεδίου

Η χαρτογράφηση των κυψελίδων του σπινθηριστή για τη διόρθωση ομοιομορφίας πεδίου είναι μια κλασική τεχνική που εφαρμόζεται σε συστήματα σπινθηρογραφίας μικρού πεδίου τα οποία βασίζονται σε διακριτοποιημένους σπινθηριστές<sup>135,136</sup>. Για τη χαρτογράφηση των κυψελίδων αφαιρέθηκε ο κατευθυντήρας και ο κρύσταλλος ακτινοβολήθηκε χρησιμοποιώντας μια σημειακή πηγή διαλύματος <sup>99m</sup>Tc και ενεργότητας 2 MBq, η οποία τοποθετήθηκε σε απόσταση ~500mm από το κέντρο του. Στη συνέχεια σχεδιάστηκε το πλέγμα του κρυστάλλου με το οποίο είναι δυνατή η εύρεση της θέσης (συντεταγμένων) της κάθε κυψελίδας (Σχήμα 6.20).

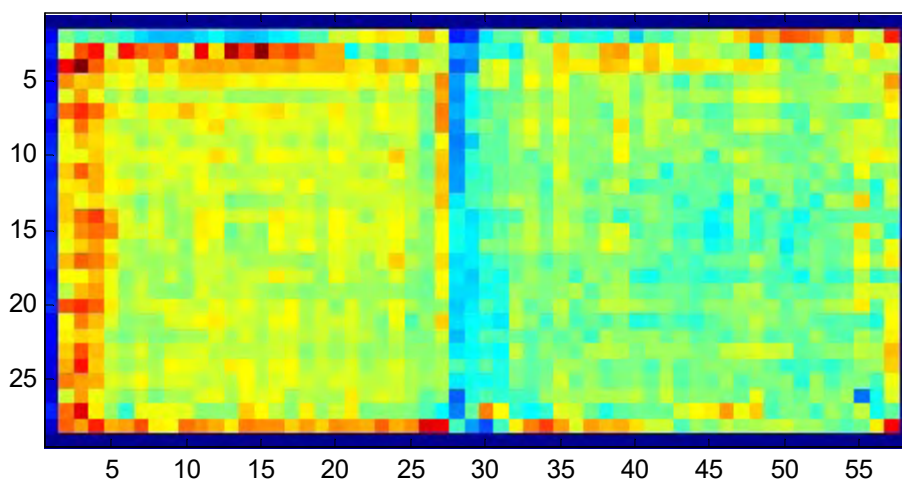


Σχήμα 6.20. Πλέγμα χαρτογράφησης σπινθηριστή

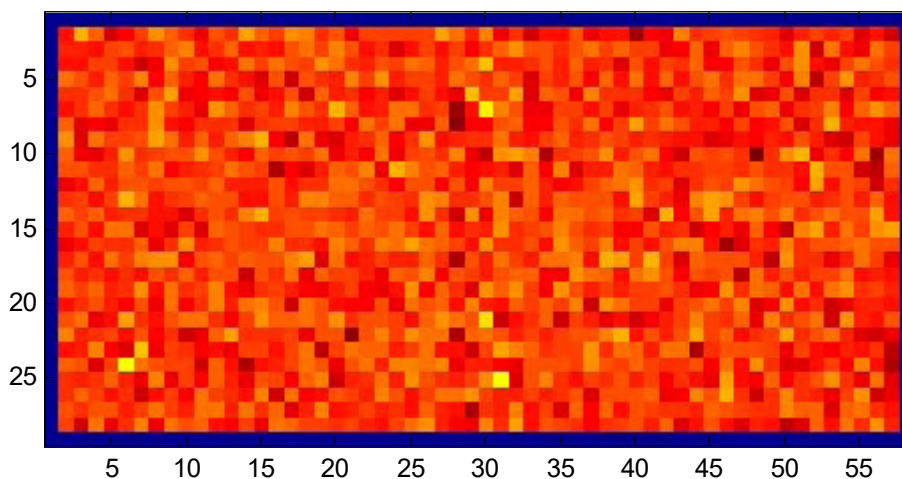
Με βάση αυτό το πλέγμα παράγεται η αθροισμένη εικόνα με την οποία γίνεται η διόρθωση ομοιομορφίας. Επιπρόσθετα, εφαρμόζεται ένα ενεργειακό παράθυρο, το οποίο υπολογίζεται από την ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος, με αποτέλεσμα τον τελικό πίνακα διόρθωσης ομοιομορφίας. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 6.21, οι διαστάσεις του τελικού πίνακα διόρθωσης είναι ίσες με τον αριθμό των κυψελίδων σε κάθε διεύθυνση, δηλαδή στη συγκεκριμένη περίπτωση 29 x 58.

Στο Σχήμα 6.22 παρουσιάζεται η τελική διορθωμένη εικόνα του συστήματος στην περίπτωση ομοιόμορφης ακτινοβολήσης όλου του οπτικού πεδίου της γ - κάμερας. Σε σχέση με το Σχήμα 6.21 παρατηρούμε ότι όλες οι ανομοιομορφίες έχουν διορθωθεί.





Σχήμα 6.21. Πίνακας διόρθωσης ομοιομορφίας με ενεργειακό παράθυρο



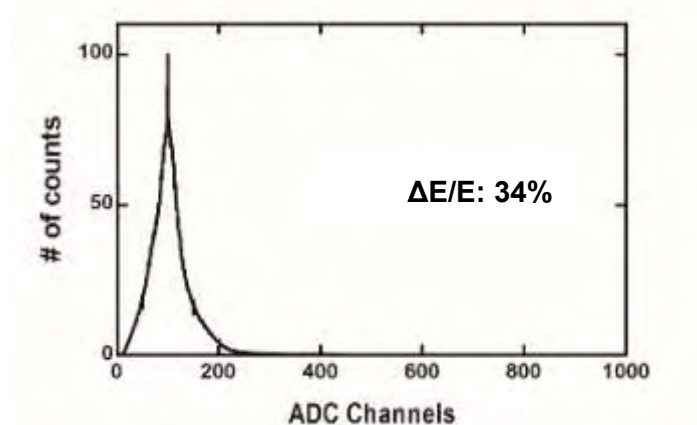
Σχήμα 6.22. Τελική διορθωμένη εικόνα με ομοιόμορφη ακτινοβολή του πεδίου

#### 6.5.6 Μέτρηση ομοιομορφίας πεδίου

Για την ποσοτική μέτρηση της ομοιομορφίας του πεδίου χρησιμοποιήθηκαν 4 κυλινδρικές πηγές διαμέτρου 10 mm, όγκου 1 ml, 0.5 ml, 0.25 ml, 0.125 ml και ενεργότητας 14.06 MBq, 9.25 MBq, 4.33 MBq και 1.77 MBq αντίστοιχα. Οι 4 πηγές τοποθετήθηκαν κατά μήκος του πεδίου της γ - κάμερας και πραγματοποιήθηκε μέτρηση για 20 min. Η ενεργότητα των κυλινδρικών πηγών μετρήθηκε σε Geiger tube counter ακριβώς μετά το τέλος του πειράματος για την ακρίβεια της αναλογίας των πηγών.

### 6.6 Αποτελέσματα αξιολόγησης συστήματος

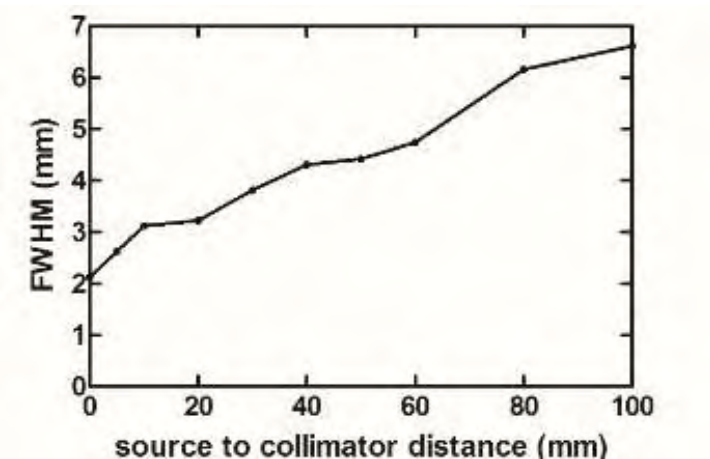
Στο Σχήμα 6.23 παρουσιάζεται το κανονικοποιημένο ενεργειακό φάσμα της γ - κάμερας ως προς το κανάλι 100 του ADC. Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα υπολογίστηκε ίση με 34%.



**Σχήμα 6.23.** Κανονικοποιημένο ενεργειακό φάσμα

Όπως περιεγράφηκε στην Ενότητα 6.5.2, η ενδογενής χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος εκφράζεται μέσω της μεταβλητής ERF αλλά και με το FWHM της LSF. Ο μέσος όρος της  $ERF_{90\%-10\%}$  από όλες τις κατευθύνσεις (οριζόντιος και κάθετος άξονας) υπολογίστηκε ίσος με 2.52 και του FWHM ίσος με 2.41.

Στη συνέχεια υπολογίστηκε η χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος σε διάφορες αποστάσεις από την επιφάνεια του κατευθυντήρα καθώς και η ευαισθησία του συστήματος. Το Σχήμα 6.24 απεικονίζει το διάγραμμα της χωρικής διακριτικής ικανότητας, στο οποίο παρατηρούμε ότι σε απόσταση μηδέν η χωρική διακριτική ικανότητα ισούται με 2.12 mm, ενώ σε μια μέση απόσταση 30 mm ισούται με 3.81 mm. Η ευαισθησία του συστήματος υπολογίστηκε ίση με 210 cps/MBq, λαμβάνοντας υπόψιν το χρόνο απόσβεσης του  $^{99m}\text{Tc}$ . Εφαρμόζοντας ένα ενεργειακό παράθυρο  $\pm 20\%$  στα πρωτογενή δεδομένα, η ευαισθησία είναι ίση με 93 cps/MBq.

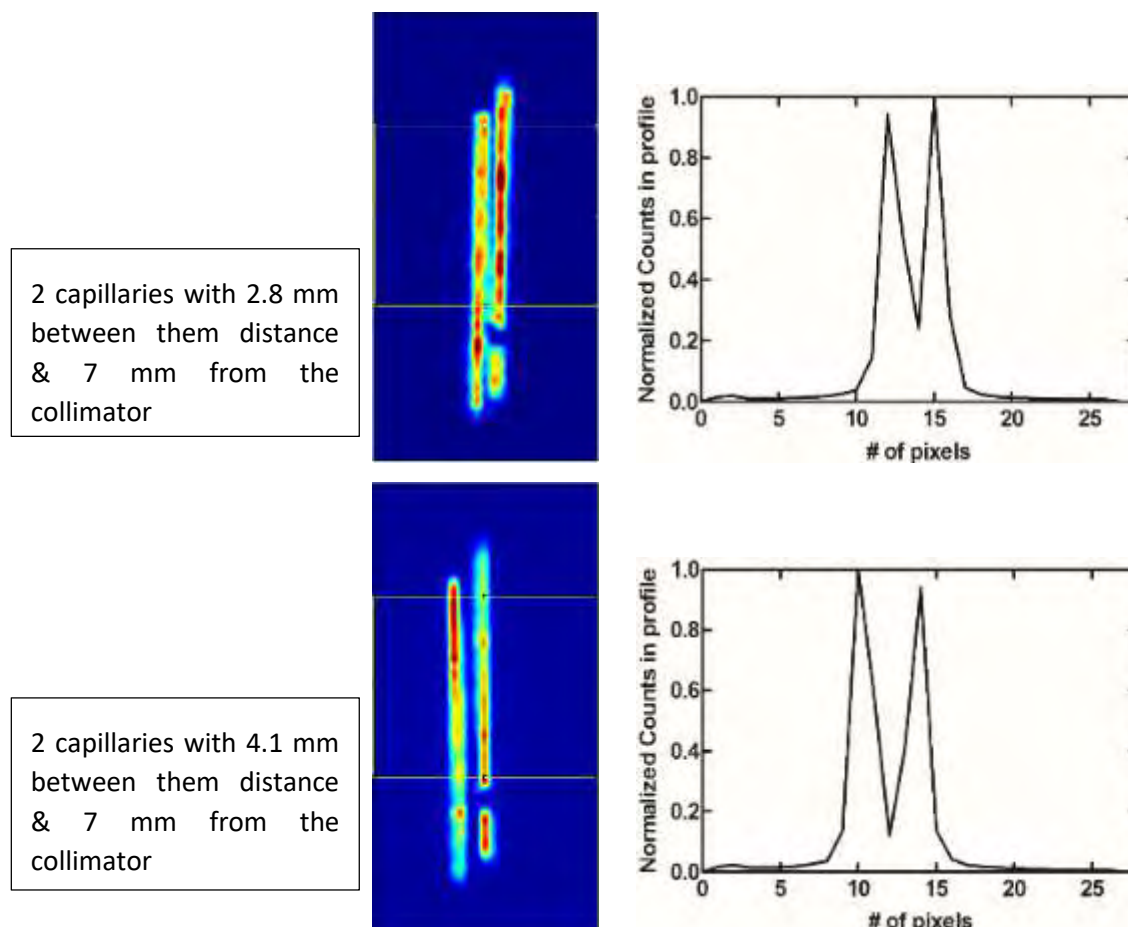


**Σχήμα 6.24.** Διάγραμμα χωρικής διακριτικής ικανότητας σε σχέση με την απόσταση πηγής-κατευθυντήρα.

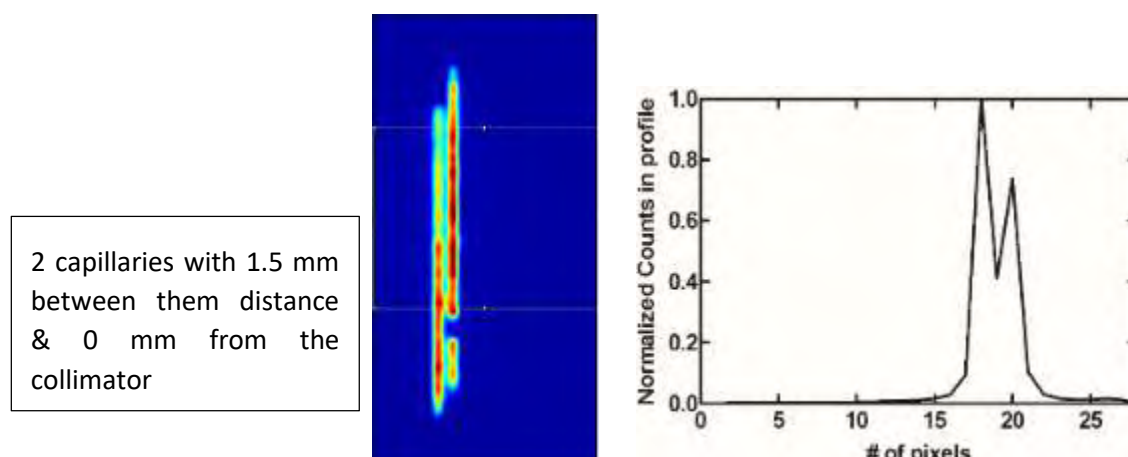
Για την επαλήθευση των παραπάνω αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε πείραμα με 2 τριχοειδή διαλύματος  $^{99m}\text{Tc}$  ίδιων διαστάσεων -1.1mm εσωτερική διάμετρος, 1.3mm εξωτερική διάμετρος και 40 mm μήκος- και παρόμοιας ενεργότητας 5.55 MBq και 5.18 MBq αντίστοιχα. Τα 2 τριχοειδή τοποθετήθηκαν σε απόσταση 7mm από την επιφάνεια του κατευθυντήρα έχοντας μεταξύ τους απόσταση 2.8 mm και 4.1 mm. Επιπρόσθετα, τα ίδια τριχοειδή τοποθετήθηκαν σε μηδενική απόσταση από τον κατευθυντήρα και με 1.5mm μεταξύ τους απόσταση. Οι τελικές



διορθωμένες εικόνες και οι τομές τους στην κάθετη διεύθυνση παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.25 και Σχήμα 6.26 αντίστοιχα.



**Σχήμα 6.25.** Τριχοειδή σε απόσταση 7 mm από τον κατευθυντήρα και σε 2.8 mm (πάνω) και 4.1 mm (κάτω) μεταξύ τους απόσταση και οι κάθετες τομές τους (δεξιά).

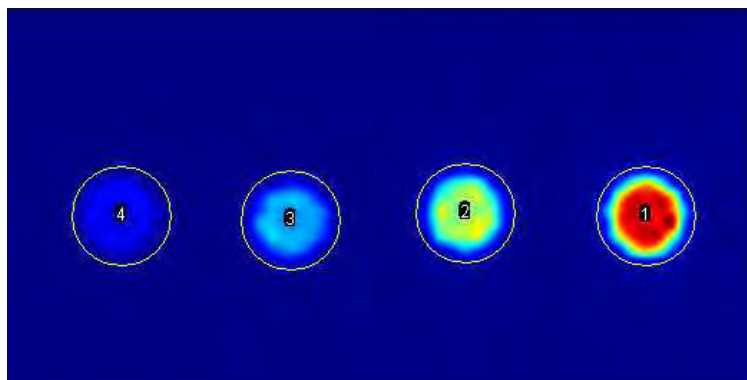


**Σχήμα 6.26.** Τριχοειδή σε απόσταση 0mm από τον κατευθυντήρα και σε 1.5 mm μεταξύ τους απόσταση και η κάθετη τομή τους (δεξιά).

Παρατηρούμε ότι η μέτρηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας του συστήματος (Σχήμα 6.24) είναι σε απόλυτη συμφωνία με την πειραματική επαλήθευση της μέτρησης (Σχήμα 6.25).

Εφαρμογή αλγορίθμων που περιλαμβάνουν την απόκριση του κατευθυντήρα, μπορούν να βελτιώσουν περαιτέρω τη διακριτική ικανότητα.

Στο Σχήμα 6.27 απεικονίζονται οι 4 κυλινδρικές πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση της ομοιομορφίας του πεδίου. Η ενεργότητα τους μετρήθηκε 14.06 MBq, 9.25 MBq, 4.33 MBq και 1.77 MBq αντίστοιχα και με αναλογία 1.0 : 0.54 : 0.31 : 0.13.



**Σχήμα 6.27.** 4 κυλινδρικές πηγές με αναλογία ενεργότητας 1.0 : 0.54 : 0.31 : 0.13.

Οι περιοχές που επιλέχθηκαν να αναλυθούν φαίνονται στο Σχήμα 6.27, αποτελούνται από τον ίδιο αριθμό εικονοστοιχείων και η αναλογία τους υπολογίστηκε από το μέσο όρο των καταγραφόντων κρούσεων. Η αναλογία των πηγών υπολογίστηκε ίση με 1.0 : 0.52 : 0.34 : 0.13, η οποία είναι σε πλήρη αντιστοιχία με την πραγματική τους αναλογία. Με αυτό το πείραμα επαληθεύεται η αξιοπιστία του συστήματος για ποσοτικές αναλύσεις των παραγόμενων εικόνων.

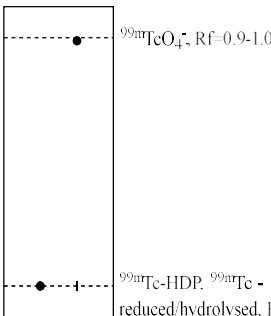
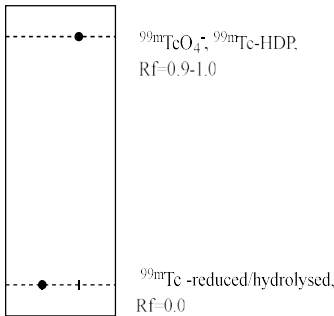
## 6.7 Αξιολόγηση συστήματος με πειραματόζωα

Η αξιολόγηση του συστήματος ολοκληρώνεται με μια σειρά απεικονίσεων μυών με κλινικά σκευάσματα για τα οστά, τα νεφρά, τους πνεύμονες και την καρδιά. Για την αξιολόγηση του συστήματος επιλέχθηκαν εμπορικά διαθέσιμα κλινικά σκευάσματα με γνωστή βιοκατανομή για την άμεση επαλήθευση της ορθότητας των απεικονίσεων. Σε όλα τα πειράματα ακολουθήθηκαν οι κείμενες διατάξεις από την ελληνική και διεθνή νομοθεσία και συγκεκριμένα το Προεδρικό Διάταγμα 56/2013 που εναρμονίζει την εθνική μας νομοθεσία με την κοινοτική οδηγία 2010/63 και τον νόμο 2015/2001, ο οποίος ενσωματώνει στο εθνικό δίκαιο την Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα σπονδυλωτά ζώα που χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

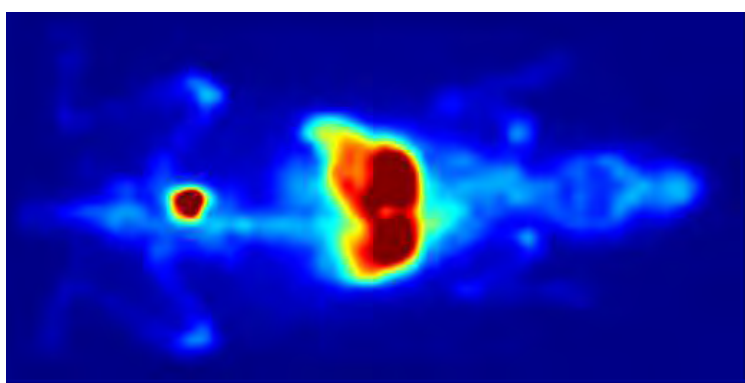
### 6.7.1 Απεικόνιση οστών

Σε φυσιολογικό μυ, τύπου Webster Swiss Albino mouse, χορηγήθηκε με ενδοφλέβια ένεση στην ουρά (intravenous injection, i. V.) το κλινικό ραδιοσκεύασμα <sup>99m</sup>Tc-HDP για την απεικόνιση των οστών. Αναλυτικές πληροφορίες για το σκεύασμα καθώς και η διαδικασία που ακολουθήθηκε από την ραδιοσήμανσή του έως την σπινθηρογραφική απεικόνιση παρατίθενται στον Πίνακα 6.5.

**Πίνακας 6.5.** Αναλυτική περιγραφή του ραδιοφαρμάκου HDP, του ραδιοχημικού του ελέγχου και της *in-vivo* χορήγησής του σε φυσιολογικό μυ για την σπινθηρογραφική απεικόνιση

<b>Περιγραφή Ραδιοφαρμάκου:</b>	Εμπορική Ονομασία: TechneScan™ HDP, Mallinckrodt; Δραστική ουσία: oxidronate sodium; Ημ. Λήξης: 02/2016; Ραδιενεργός συγκέντρωση: 222-259 MBq/mL; Ώρα επισήμανσης: 10.00 AM / 18.12.2014
<b>Ραδιοχημικός Έλεγχος με Ταχεία Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (Instant Thin Layer Chromatography-ITLC):</b>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><u>ITLC-SG/ Acetone</u></p>  <p><sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Rf=0.9-1.0</p> <p><sup>99m</sup>Tc-HDP, <sup>99m</sup>Tc-reduced/hydrolysed, Rf=0.0</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p><u>ITLC-SG/ Saline (0.9%)</u></p>  <p><sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, <sup>99m</sup>Tc-HDP, Rf=0.9-1.0</p> <p><sup>99m</sup>Tc-reduced/hydrolysed, Rf=0.0</p> </div> </div> <p>Κινητή φάση (I): Ακετόνη Κινητή φάση (II): Φυσιολογικός Ορός (0.9% NaCl) Στατική Φάση: ITLC-SG (Silica Gel)</p>
<b>Ώρα ενδοφλέβιας (i.v.) χορήγησης σε ένα φυσιολογικό μυ:</b>	11.30 AM / 18.12.2014
<b>Όγκος χορήγησης:</b>	100 ul (Rd: ~20.4 MBq)
<b>Γενική αναισθησία για την ακινητοποίηση του μυός προς απεικόνιση:</b>	Ενδοπεριτοναϊκή (intraperitoneal, i.p.) χορήγηση αναισθητικού (10% Ξυλαζίνη και 5% Κεταμίνη σε φυσιολογικό ορό) ανά 10 mg / kg βάρους σώματος μυός

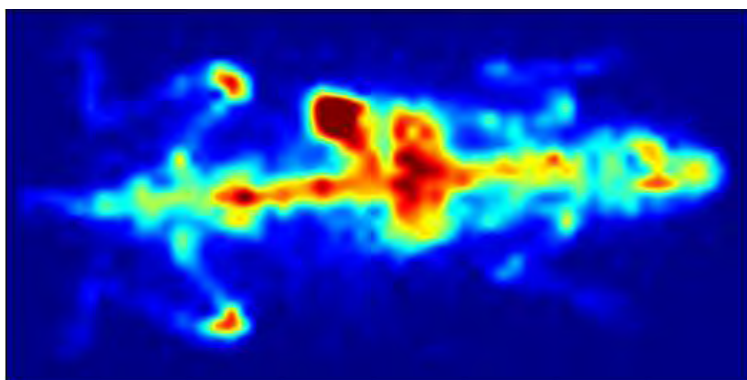
Η πρώτη απεικόνιση του μυός πραγματοποιήθηκε 3 ώρες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου (3 h p.i.), έτσι όπως προτείνεται από τις προδιαγραφές του (Σχήμα 6.28). Η διάρκεια της απεικόνισης ήταν συνολικά μισή ώρα. Σε αυτή την απεικόνιση παρατηρούμε ότι το ραδιοφάρμακο είναι κυρίως συσσωρευμένο στους μαλακούς ιστούς όπως ήπαρ, ενώ το μη συνδεδεμένο σύμπλοκο αποβάλλεται από την κυκλοφορία μέσω της ουροδόχου κύστεως του μυός με αποτέλεσμα το σκελετικό σύστημα να μην απεικονίζεται έντονα.



**Σχήμα 6.28.** Απεικόνιση φυσιολογικού μυός στις 3 h p.i. TechneScan™HDP, με ραδιενέργεια ~14.4 MBq

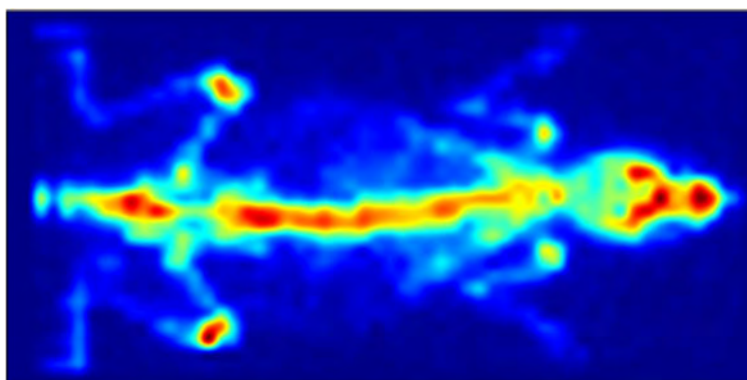
Μετά από 24 ώρες από την πρώτη απεικόνιση έγινε μια επαναληπτική απεικόνιση για τη καταγραφή της κινητικής του ραδιοφαρμάκου. Μετά από 27 h p.i. συνολικά και για μια ώρα απεικόνισης, παρατηρούμε σημαντική συσώρευση στα οστά καθώς η δομή του σκελετικού συστήματος είναι πλέον ευδιάκριτη με μεγαλύτερο εντοπισμό στην σπονδυλική στήλη, στην πύελο, στα γόνατα, καθώς και στις πλευρές των θωρακικών σπονδύλων, ενώ η απέκκριση του

ραδιοφαρμάκου πραγματοποιείται κυρίως μέσω της ηπατοχολικής οδού (Σχήμα 6.29). Να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της απεικόνισης συμφωνούν με παρόμοιες μελέτες όπου αξιολογούνται παρόμοια απεικονιστικά συστήματα με τη χρήση του συγκεκριμένου ραδιοφαρμάκου<sup>179</sup>, αλλά παρουσιάζεται μια αυξημένη συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου στο πάγκρεας, η οποία υποδηλώνει κάποια αστοχία στη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου (ενδεχομένως αυξημένη συγκέντρωση) όπως επιβεβαιώθηκε και από προφορική επικοινωνία με τους συνεργαζόμενους ερευνητές του Ινστιτούτου Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοφαρμάκων του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».



**Σχήμα 6.29.** Απεικόνιση φυσιολογικού μυός στις 27 h p.i. TechneScan<sup>TM</sup>HDP, με ραδιενέργεια ~0.81 MBq

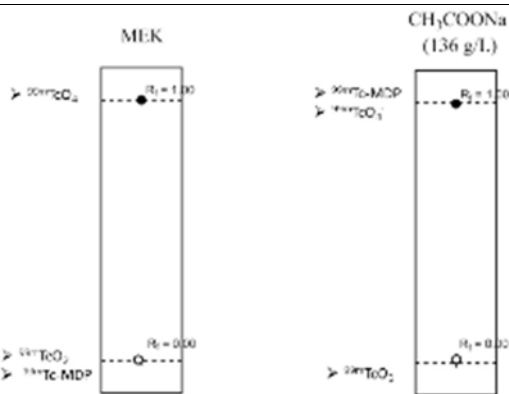
Για την ορθότερη απεικόνιση των οστών ενός μυός χρησιμοποιήθηκε το επισημασμένο με διάλυμα τεχνητίου κλινικό σκεύασμα <sup>99m</sup>Tc-MDP. Οι πληροφορίες για το συγκεκριμένο ραδιοφάρμακο συγκεντρώνονται στον Πίνακα 6.6. Σύμφωνα με τη βιοκατανομή του φαρμάκου, η μέγιστη συγκέντρωση στα κόκκαλα παρατηρείται μετά τις 3 με 4 ώρες από την ώρα χορήγησης (3-4 h p.i.). Για αυτό το λόγο στις 4 h p.i. και μετά το άδειασμα της ουροδόχου κύστης, ο μυς απεικονίστηκε για μισή ώρα. Στο Σχήμα 6.30 είναι ευδιάκριτα όλα τα κόκκαλα του μυός, ενώ δεν παρατηρείται συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου σε άλλα ζωτικά όργανα.



**Σχήμα 6.30.** Απεικόνιση φυσιολογικού μυός στις 4 h p.i. MDP, με ραδιενέργεια ~3.7 MBq

**Πίνακας 6.6.** Αναλυτική περιγραφή του ραδιοφαρμάκου MDP, του ραδιοχημικού του ελέγχου και της *in-vivo* χορήγησής του σε φυσιολογικό μυ για την σπινθηρογραφική απεικόνιση

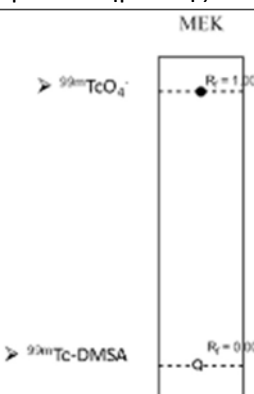
<b>Περιγραφή Ραδιοφαρμάκου:</b>	Εμπορική Ονομασία: BONESCAN MDP, Mediray; Δραστική ουσία: μεθυλενο-δι-φωσφονικό οξύ (MDP); Ημ. Λήξης: 08/2016;
---------------------------------	--

	Ραδιενεργός συγκέντρωση: 74 MBq/mL; Ωρα επισήμανσης: 10.00 AM / 08.10.2015
Ραδιοχημικός Έλεγχος με Ταχεία Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (Instant Thin Layer Chromatography-ITLC):	 <p>Κινητή φάση (I): Ακετόνη Κινητή φάση (II): Οξικό νάτριο (136 g/L) Στατική Φάση: ITLC-SG (Silica Gel)</p>
Ωρα ενδοφλέβιας (i.v.) χορήγησης σε ένα φυσιολογικό μυ:	11.30 AM / 08.10.2015
Όγκος χορήγησης:	100 ul (Rd: ~7.4 MBq)
Γενική αναισθησία για την ακινητοποίηση του μυός προς απεικόνιση:	Ενδοπεριτοναϊκή (intraperitoneal, i.p.) χορήγηση αναισθητικού (10% Ξυλαζίνη και 5% Κεταμίνη σε φυσιολογικό ορό) ανά 10 mg / kg βάρους σώματος μυός

### 6.7.2 Απεικόνιση νεφρών

Σε φυσιολογικό μυ, τύπου Webster Swiss Albino mouse, χορηγήθηκε με ενδοφλέβια ένεση στην ουρά το κλινικό ραδιοσκεύασμα RENOCIS για τη στατική απεικόνιση των νεφρών. Αναλυτικές πληροφορίες για το ραδιοφάρμακο αναφέρονται στον Πίνακα 6.7.

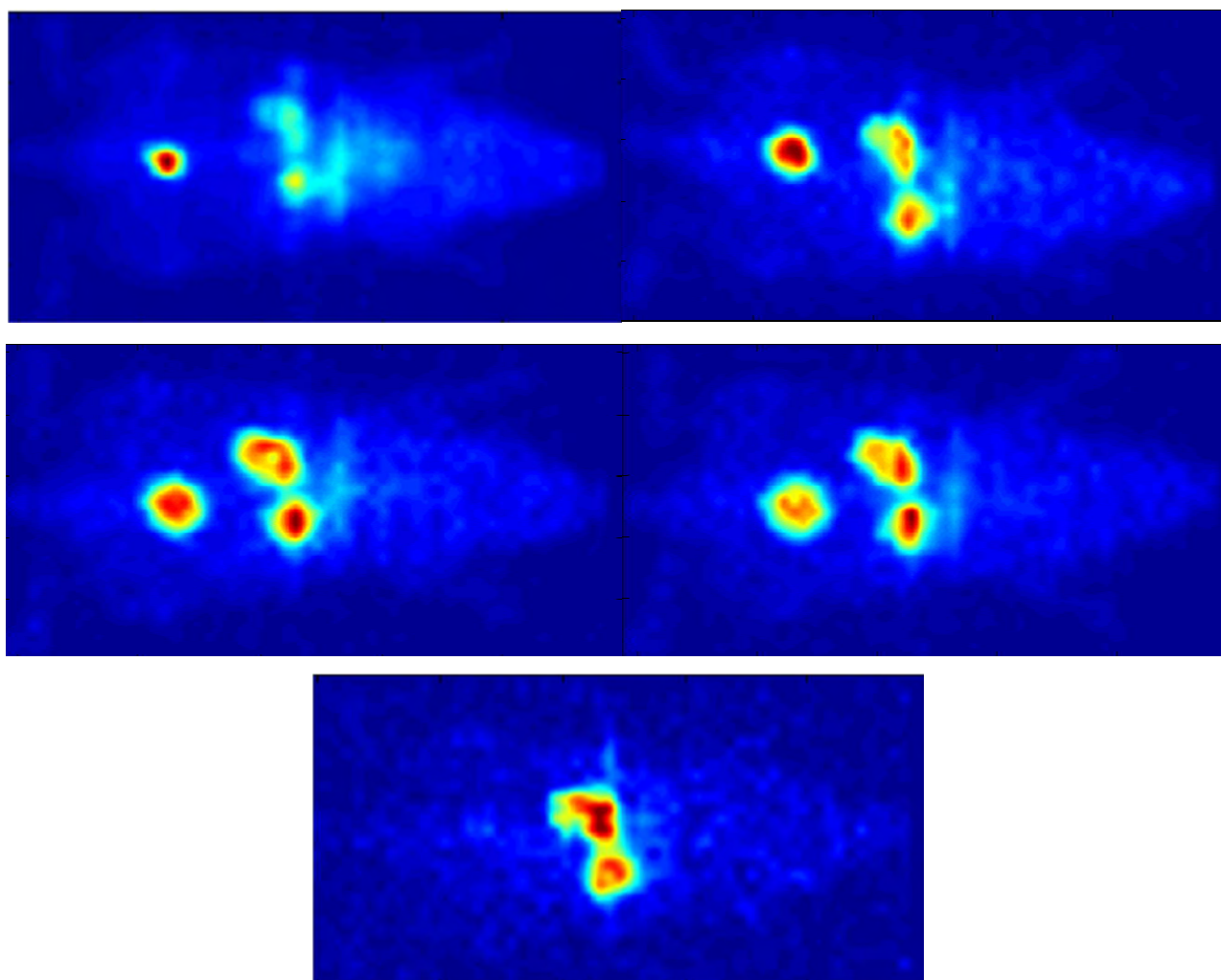
**Πίνακας 6.7.** Αναλυτική περιγραφή του ραδιοφαρμάκου RENOCIS, του ραδιοχημικού του ελέγχου και της *in-vivo* χορήγησής του σε φυσιολογικό μυ για την σπινθηρογραφική απεικόνιση

Περιγραφή Ραδιοφαρμάκου:	Εμπορική Ονομασία: RENOCIS, IBA Molecular, Cis-bio international; Δραστική ουσία: Δι-μερκαπτο-σουξινικό οξύ (DMSA); Ημ. Λήξης: 07/2015; Ραδιενεργός συγκέντρωση: 74 MBq/mL; Ωρα επισήμανσης: 09.00 AM / 03.09.2015
Ραδιοχημικός Έλεγχος με Ταχεία Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (Instant Thin Layer Chromatography-ITLC):	



	Κινητή φάση (I): Μεθυλο-αιθυλο-κετόνη Στατική φάση: Whatman 1MM
Ώρα ενδοφλέβιας (i.v.) χορήγησης σε ένα φυσιολογικό μυ:	10.00 AM / 03.09.2015
Όγκος χορήγησης:	100 ul (Rd: ~7.4 MBq)
Γενική αναισθησία για την ακινητοποίηση του μυός προς απεικόνιση:	Ενδοπεριτοναϊκή (intraperitoneal, i.p.) χορήγηση αναισθητικού (10% Ξυλαζίνη και 5% Κεταμίνη σε φυσιολογικό ορό) ανά 10 mg / kg βάρους σώματος μυός

Το ραδιοφάρμακο αρχικά κυκλοφορεί σε όλο το αγγειακό σύστημα του μυός και σταδιακά συγκεντρώνεται στους νεφρούς και αποβάλλεται μέσω της ουροδόχου κύστεως. Στην κλινική εξέταση η προτεινόμενη ώρα απεικόνισης είναι 4 h p.i.. Στη συγκεκριμένη μελέτη λήφθηκαν στατικές εικόνες κατά τα πρώτα 10 λεπτά, μετά τη 1 h p.i., 2 h p.i., 3 h p.i., 5 h p.i., 6 h p.i. και 24 h p.i.. Το Σχήμα 6.31 περιλαμβάνει δεκάλεπτες λήψεις για τους προαναφερθέντες χρόνους. Παρατηρείται ότι στις 5 h p.i. τα νεφρά απεικονίζονται εμφανώς πολύ καλύτερα σε σχέση με τους άλλους χρόνους.

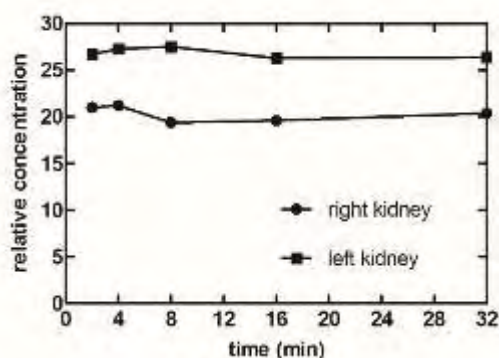


**Σχήμα 6.31.** Απεικόνιση φυσιολογικού μυός στις 1 h p.i., 3 h p.i., 5 h p.i., 6 h p.i. και 24 h p.i. RENOCIS, με αρχική ραδιενέργεια ~7.4 MBq

Στις 24 h p.i. το ραδιοσκεύασμα δεν παρατηρείται σε άλλα όργανα του μυός παρά μόνο στους νεφρούς. Εφόσον η κινητική του σκευάσματος μετά τις 24 h p.i. έχει σταθεροποιηθεί, πραγματοποιήθηκαν λήψεις διαφορετικής διάρκειας με στόχο την ποσοτική ανάλυση των εικόνων και την εύρεση του ελάχιστου χρόνου λήψης για αξιόπιστα ποσοτικά αποτελέσματα. Οι λήψεις είχαν διάρκεια 2 min, 4 min, 8 min, 16 min και 32 min. Σε κάθε λήψη σχεδιάστηκαν 2 ROIs, μια για κάθε νεφρό, και υπολογίστηκε το άθροισμα των συμβάντων σε κάθε ROI και για κάθε λήψη. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνονται στον Πίνακα 6.8 και το διάγραμμα της σχετικής συγκέντρωσης του ραδιοσκευάσματος στο Σχήμα 6.32. Για όλες τις διάρκειες λήψης παρατηρείται πολύ καλή συμφωνία στις τιμές της σχετικής συγκέντρωσης και αν συνοπολογιστεί και η χαμηλή ενεργότητα που είχε απομείνει λόγω της εξασθένησης του ισότοπου ( $t_{1/2} = 6$  h) αποδεικνύεται η ορθή λειτουργία της γ - κάμερας για μικρούς χρόνους λήψης και χαμηλή ενεργότητα.

**Πίνακας 6.8.** Σχετική συγκέντρωση DMSA για διαφορετικού χρόνους λήψης

Χρόνος (min)	Σχετική συγκέντρωση (%)	
	Δεξί νεφρό	Αριστερό νεφρό
2	21.0	26.7
4	21.2	27.3
8	19.4	27.5
16	19.6	26.3
32	20.4	26.4



**Σχήμα 6.32.** Διάγραμμα σχετικής συγκέντρωσης DMSA για τον αριστερό και δεξί νεφρό

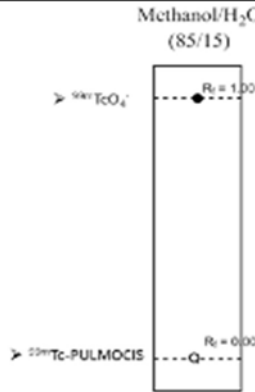
### 6.7.3 Απεικόνιση πνευμόνων

Σε φυσιολογικό μυ, τύπου Webster Swiss Albino mouse, χορηγήθηκε με ενδοφλέβια ένεση στην ουρά το κλινικό ραδιοσκεύασμα PULMOCIS για τη στατική απεικόνιση των πνευμόνων. Αναλυτικές πληροφορίες για το ραδιοφάρμακο αναφέρονται στον Πίνακα 6.9.

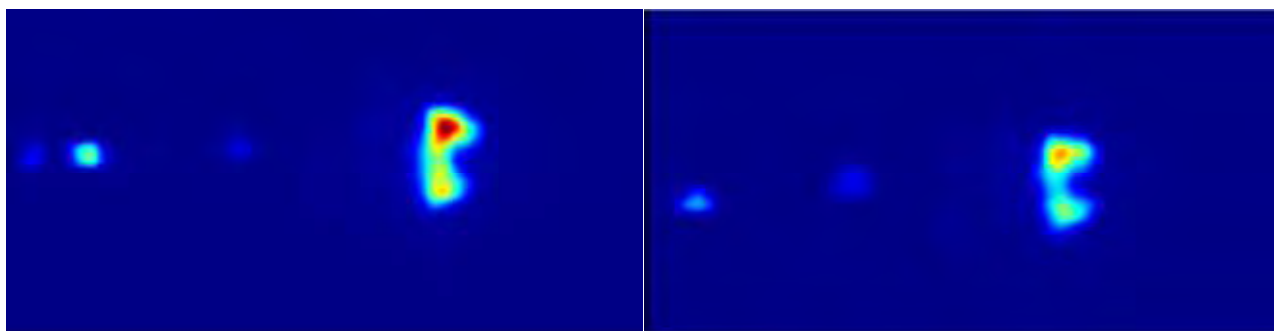
**Πίνακας 6.9.** Αναλυτική περιγραφή του ραδιοφαρμάκου PULMOCIS, του ραδιοχημικού του ελέγχου και της *in-vivo* χορήγησής του σε φυσιολογικό μυ για την σπινθηρογραφική απεικόνιση

<b>Περιγραφή Ραδιοφαρμάκου:</b>	Εμπορική Ονομασία: PULMOCIS, IBA Molecular, Cis-bio international; Δραστική ουσία: Αλβουμίνη (έχει απομονωθεί από άνθρωπο) σε μικρο-συσσωματώματα (MAA); Ημ. Λήξης: 09/2016; Ραδιενεργός συγκέντρωση: 36 MBq/mL; Ώρα επισήμανσης: 11.00 AM / 13.01.2016
---------------------------------	---



<p>Ραδιοχημικός Έλεγχος με Ταχεία Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (Instant Thin Layer Chromatography-ITLC):</p>	 <p>Κινητή φάση (I): Μεθανόλη Στατική Φάση: ITLC-SG (Silica Gel)</p>
<p>Ώρα ενδοφλέβιας (i.v.) χορήγησης σε ένα φυσιολογικό μυ:</p>	<p>12.00 AM / 13.01.2016</p>
<p>Όγκος χορήγησης:</p>	<p>200 ul (Rd: ~7.4 MBq)</p>
<p>Γενική αναισθησία για την ακινητοποίηση του μυός προς απεικόνιση:</p>	<p>Ενδοπεριτοναϊκή (intraperitoneal, i.p.) χορήγηση αναισθητικού (10% Ξυλαζίνη και 5% Κεταμίνη σε φυσιολογικό ορό) ανά 10 mg / kg βάρους σώματος μυός</p>

Στη συγκεκριμένη μελέτη λήφθηκαν στατικές εικόνες κατά τα πρώτα 10 λεπτά, μετά τη 1 h p.i., 2 h p.i., 3 h p.i. και 5 h p.i.. Το Σχήμα 6.33 περιλαμβάνει 2 δεκάλεπτες λήψεις για τους χρόνους 2 h p.i. και 5 h p.i.. Εκτός από την εξασθένιση του ραδιοφαρμάκου δεν παρατηρείται κάποια μεταβολή στην απεικόνιση των πνευμόνων ή κάποια κινητική του ραδιοφαρμάκου σε άλλα όργανα του μυός. Ενδεχομένως λόγω της υψηλής δόσης του σκευάσματος δημιουργήθηκαν συσσωματώματα στους πνεύμονες και δεν ήταν δυνατή η αποβολή του ραδιοφαρμάκου από τον οργανισμό. Δυστυχώς, ο μυς δεν επιβίωσε μέχρι τις 24 h p.i. για την απεικόνισή του και την επαλήθευση ότι το σκεύασμα είχε παραμείνει στους πνεύμονες και δεν μπορούσε να αποβληθεί.



**Σχήμα 6.33.** Απεικόνιση φυσιολογικού μυός στις 2 h p.i. και 5 h p.i. PULMOCIS, με αρχική ραδιενέργεια ~7.4 MBq

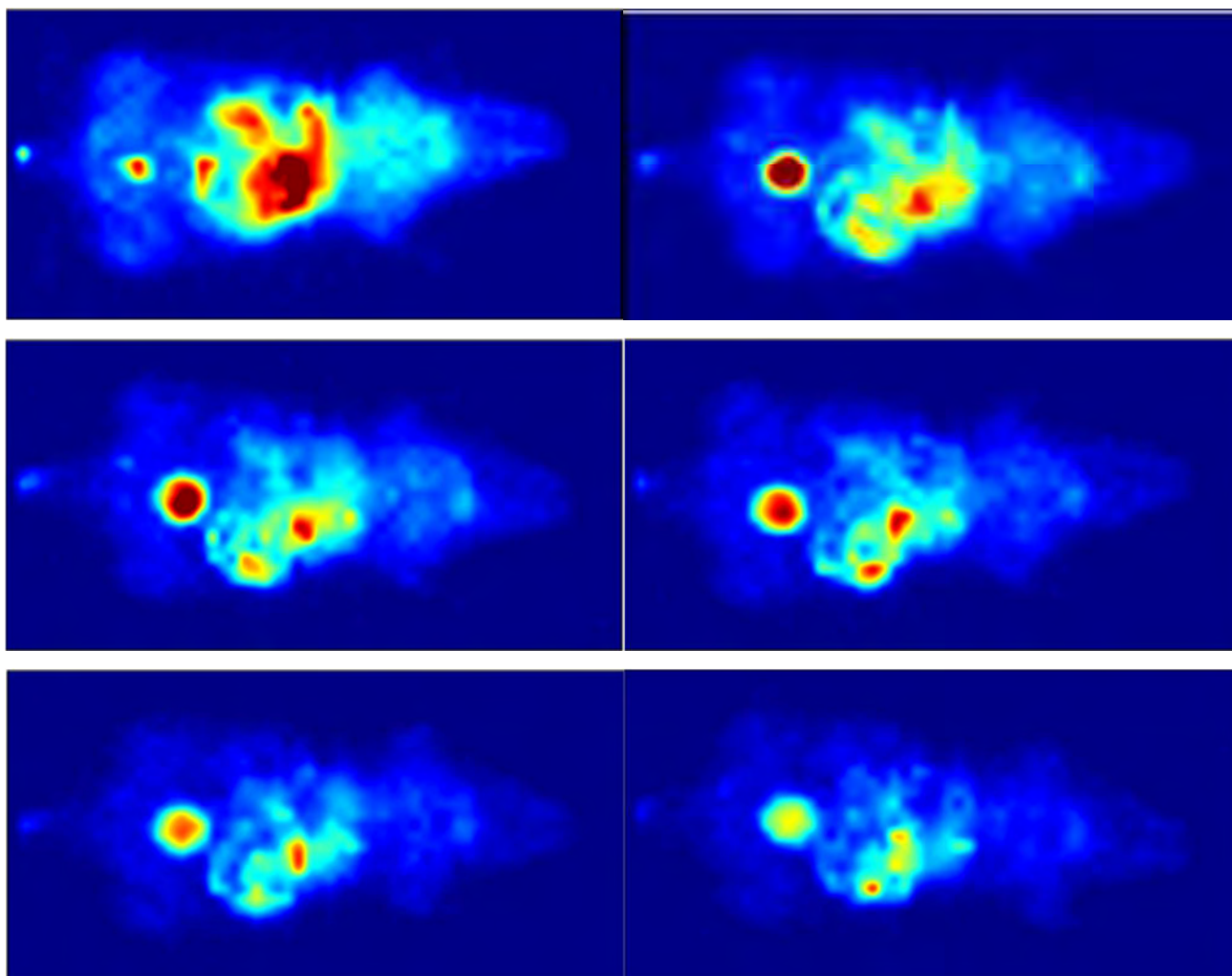
## 6.7.4 Απεικόνιση καρδιάς

Σε φυσιολογικό μυ, τύπου Webster Swiss Albino mouse, χορηγήθηκε με ενδοφλέβια ένεση στην ουρά το κλινικό ραδιοσκεύασμα STAMICIS για την απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης. Αναλυτικές πληροφορίες για το ραδιοφάρμακο αναφέρονται στον Πίνακα 6.10.

**Πίνακας 6.10.** Αναλυτική περιγραφή του ραδιοφαρμάκου STAMICIS, του ραδιοχημικού του ελέγχου και της *in-vivo* χορήγησής του σε φυσιολογικό μυ για την σπινθηρογραφική απεικόνιση

Περιγραφή Ραδιοφαρμάκου:	Εμπορική Ονομασία: STAMICIS, IBA Molecular, Cis-bio international; Δραστική ουσία: τετράκις (2-μεθοξυ-ισοβουτυλ-ισονιτρίλιο-τετραφθοροβορικός χαλκός (I) (SESTAMIBI), 1mg; Ημ. Λήξης: 08/2016; Ραδιενεργός συγκέντρωση: ~220 MBq/mL; Ώρα επισήμανσης: 10.00 AM / 20.01.2016
Ραδιοχημικός Έλεγχος με Ταχεία Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (Instant Thin Layer Chromatography-ITLC):	<p>Κινητή φάση: Τετραϋδροφουράνιο/Οξικό αμμώνιο/Μεθανόλη (1/2/3/4) Στατική Φάση: ITLC-Glass Plate (C-18)</p>
Ώρα ενδοφλέβιας χορήγησης σε ένα φυσιολογικό μυ:	10.30 AM / 20.01.2016
Όγκος χορήγησης:	50 ul (Rd: ~11.1 MBq)
Γενική αναισθησία για την ακινητοποίηση του μύος προς απεικόνιση:	Ενδοπεριτοναϊκή (intraperitoneal, i.p.) χορήγηση αναισθητικού (10% Ξυλαζίνη και 5% Κεταμίνη σε φυσιολογικό ορό) ανά 10 mg / kg βάρους σώματος μύος

Στη συγκεκριμένη μελέτη λήφθηκαν στατικές εικόνες κατά τα πρώτα 10 λεπτά, μετά τη 1 h p.i., 2 h p.i., 3 h p.i., 4 h p.i. και 5 h p.i.. Το Σχήμα 6.31 περιλαμβάνει 6 δεκάλεπτες λήψεις για τους προαναφερθέντες χρόνους. Αν και η καρδιά του μύος δεν διαφαίνεται καθαρά με τις επίπεδες λήψεις της γ - κάμερας, με τη συγκεκριμένη μελέτη απεικονίζεται με πολύ ευδιάκριτο τρόπο η κατανομή του ραδιοφαρμάκου στα επιμέρους όργανα σε διαφορετικούς χρόνους λήψης.



**Σχήμα 6.34.** Απεικόνιση φυσιολογικού μυός στις 10 min p.i., 1 h p.i., 2 h p.i., 3 h p.i., 4 h p.i. και 5 h p.i. STAMICIS, με αρχική ραδιενέργεια  $\sim 11.1 \text{ MBq}$

## 6.8 Σύνοψη

Η γ - κάμερα πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$  που κατασκευάστηκε είναι κατάλληλη για την ολόσωμη απεικόνιση μικρών πειραματόζων-μυών. Η χαμηλή ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος οφείλεται κυρίως στην ποιότητα του υλικού του σπινθηριστή, αλλά δεν επηρεάζει την ποιότητα των εικόνων καθώς η σκέδαση στα πειραματόζωα είναι δεν είναι σημαντική. Οι επιδόσεις της γ - κάμερας είναι επαρκείς για την απεικόνιση των οργάνων των πειραματόζων παρέχοντας τη δυνατότητα ποσοτικής ανάλυσης των δομών που δεν επικαλύπτονται.

*Κατασκευή γ - κάμερας πεδίου 50 x 100 mm<sup>2</sup>*

## Κεφάλαιο 7 Κατασκευή $\gamma$ - probe πεδίου $25 \times 25 \text{ mm}^2$

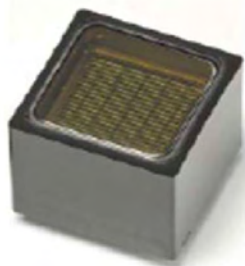
### 7.1 Εισαγωγή

Η διδακτορική διατριβή ολοκληρώνεται με την κατασκευή μιας  $\gamma$  - κάμερας πεδίου  $25 \times 25 \text{ mm}^2$ , η οποία αποκαλείται και ως  $\gamma$  - probe και βασίζεται στον PSPMT R8900U-00-C12. Οι διαστάσεις του οπτικού πεδίου του  $\gamma$  - probe είναι κατάλληλες για την απεικόνιση μικρών δομών και οργάνων σε κλινικό και προκλινικό επίπεδο. Το συγκεκριμένο  $\gamma$  - probe βελτιστοποιήθηκε για εφαρμογές απεικόνισης του Λ.Φ..

Το κεφάλαιο αυτό αποτελείται από 4 ξεχωριστά μέρη: α) την μελέτη και την αξιολόγηση του ανιχνευτή, β) την προσομοίωση του ανιχνευτή και την βελτιστοποίησή του ως προς την ευαισθησία με βάση συγκεκριμένων ορίων χωρικής διακριτικής ικανότητας, γ) την κατασκευή του προτεινόμενου  $\gamma$  - probe υψηλής ευαισθησίας και τέλος δ) την αξιολόγηση με ομοιώματα και πειραματόζωα για την απεικόνιση του Λ.Φ..

### 7.2 Ανιχνευτής βασισμένος στον PSPMT R8900U-00-C12

Ο ανιχνευτής που θα μελετηθεί σε αυτή την ενότητα βασίζεται στον PSPMT R8900U-00-C12 του οίκου Hamamatsu<sup>180</sup>. Ο PSPMT έχει τετράγωνο πεδίο (FOV) με εξωτερικές διαστάσεις  $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$  (Σχήμα 7.1). Το ελάχιστο ωφέλιμο πεδίο της φωτοκαθόδου είναι  $23.5 \times 23.5 \text{ mm}^2$  και το υλικό της είναι βιαλκαλικό. Το παράθυρο της φωτοκαθόδου είναι από βοριοπυριτικό γυαλί πάχους  $0.8 \text{ mm}$ . Ο R8900U-00-C12 ανήκει στην 2<sup>η</sup> γενιά PSPMTs όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 3.8, οι δύνοδοί του είναι 11 και είναι της μορφής metal-channel ενώ οι άνοδοί του είναι στο σύνολο 12 και είναι της μορφής cross-wire, οπότε υπάρχουν 6X και 6Y άνοδοι για τη συλλογή του φορτίου. Η υψηλή τάση λειτουργίας καθορίστηκε στα  $-810 \text{ V}$ .

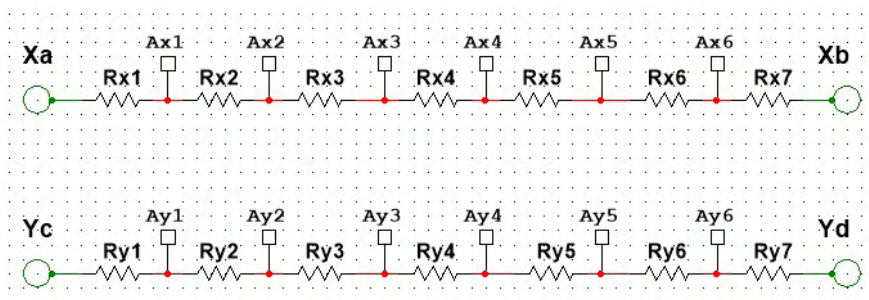


Σχήμα 7.1. PSPMT R8900U-00-C12

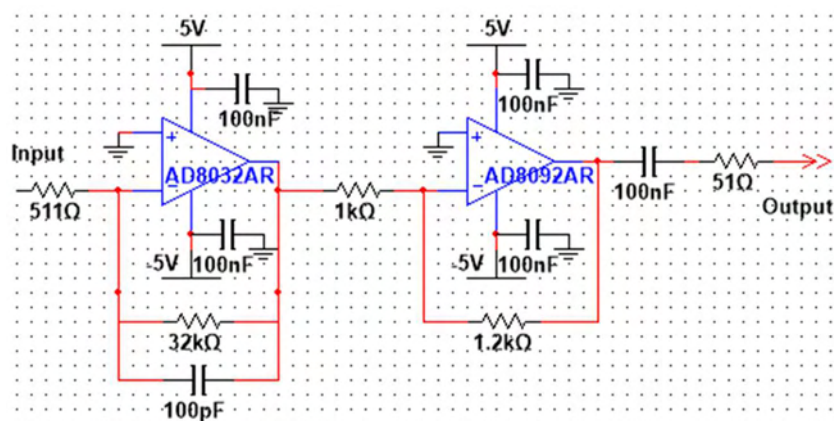
Για την αξιολόγηση του ανιχνευτή επιλέχθηκαν δυο διαφορετικοί σπινθηριστές: α) διακριτοποιημένος σπινθηριστής υλικού CsI(Na) και με κυψελίδες  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  -  $0.2 \text{ mm}$  διάκενο και παράθυρο εισόδου  $1 \text{ mm}$  και β) διακριτοποιημένος σπινθηριστής υλικού CsI(Tl) και με κυψελίδες  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  -  $0.22 \text{ mm}$  διάκενο. Και οι δυο σπινθηριστές είναι της εταιρίας Hilger όπως έχει αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια. Για την οπτική σύζευξη των σπινθηριστών με τον φωτοπολλαπλασιαστή χρησιμοποιήθηκε γέλη σιλικόνης. Το μέγιστο μήκος κύματος εκπομπής του CsI(Na) είναι στα  $420 \text{ nm}$ , ενώ του CsI(Tl) στα  $565 \text{ nm}$ , εντός του φάσματος απόκρισης του PSPMT.

Για τις μετρήσεις αξιολόγησης του ανιχνευτή χρησιμοποιήθηκε κατευθυντήρας γενικού τύπου με παράλληλες εξαγωγικές οπές διαμέτρου 1.2 mm και διάκενου 0.2 mm και ύψους 22 mm, κατασκευασμένος από μολύβι.

Οι 12 άνοδοι του PSPMT μειώθηκαν σε τέσσερα σήματα προσδιορισμού θέσης Xa, Xb, Yc, Yd μέσω ενός απλού δικτυώματος αντιστάσεων, το οποίο παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.2. Όλες οι αντιστάσεις του δικτυώματος είναι ίσες με 1 kΩ. Ακολούθως στο Σχήμα 7.3, παρουσιάζεται η προ-ενισχυτική διάταξη για καθένα από τα σήματα Xa, Xb, Yc, Yd. Η προ-ενισχυτική διάταξη σχεδιάστηκε με βάση την απόκριση του ανιχνευτή και τα χαρακτηριστικά εισόδου του ενισχυτή φασματοσκοπίας, ο οποίος αναλύθηκε στην Ενότητα 4.3.1. Το σύστημα ψηφιοποίησης και αποστολής των δεδομένων στον Η/Υ περιγράφεται στην Ενότητα 4.3.2.



Σχήμα 7.2. Δικτύωμα αντιστάσεων μείωσης των ανόδων του PSPMT R8900U-00-C12



Σχήμα 7.3. Προ-ενισχυτική βαθμίδα για τα σήματα Xa, Xb, Yc, Yd

Η θέση πρόσπτωσης των φωτονίων υπολογίζεται από τον τύπο του Anger με τις εξισώσεις (7.1) και (7.2):

$$X = \frac{X_a}{X_a + X_b} \quad (7.1)$$

$$Y = \frac{Y_c}{Y_c + Y_d} \quad (7.2)$$

Το σύστημα ανάγνωσης των σημάτων που χρησιμοποιήθηκε για τις παρακάτω πειραματικές μετρήσεις έχει περιγραφεί αναλυτικά στην Ενότητα 4.3. Για την ανάλυση των δεδομένων και τη δημιουργία των πρωτογενών αλλά και των διορθωμένων εικόνων αναπτύχθηκε κατάλληλο λογισμικό σε περιβάλλον C και Matlab.



### 7.3 Αξιολόγηση και προσομοίωση συστήματος

#### 7.3.1 Πειραματική διάταξη

Για την αξιολόγηση του συστήματος και με τους δυο διαφορετικούς σπινθηριστές πραγματοποιήθηκε μια σειρά μετρήσεων. Αρχικά, τοποθετήθηκε μια σημειακή πηγή διαλύματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  με ενεργότητα 0.37 MBq σε απόσταση 15cm από το κέντρο του ανιχνευτή, χωρίς τον κατευθυντήρα. Η μέτρηση αυτή είναι απαραίτητη για τη διόρθωση της ομοιογένειας του ανιχνευτή όπως αναλύθηκε στην Ενότητα 4.4, αλλά και για την εξαγωγή του PVR της πρωτογενούς εικόνας.

Στη συνέχεια με τη χρήση του κατευθυντήρα τοποθετήθηκε επίπεδη πηγή διαλύματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  με ενεργότητα 11.1 MBq στην επιφάνεια του ανιχνευτή και μετρήθηκε η ενεργειακή διακριτική ικανότητα. Σε όλες τις διορθωμένες εικόνες του συστήματος εφαρμόστηκε ενεργειακό παράθυρο  $\pm 10\%$ .

Τέλος, για τη μέτρηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας και της ευαισθησίας του συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ένα τριχοειδές, με εξωτερική διάμετρο 1.1 mm και εσωτερική 1 mm μήκους 25 mm. Το τριχοειδές πληρώθηκε με διάλυμα  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , ενεργότητας 5.55 MBq και τοποθετήθηκε σε αποστάσεις από 0 mm μέχρι 50 mm από την επιφάνεια του κατευθυντήρα. Η διάρκεια της κάθε μέτρησης ήταν 600 sec και για τη μέτρηση της ευαισθησίας λήφθηκε υπόψιν ο χρόνος ημιζωής του  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

#### 7.3.2 Προσομοίωση του συστήματος

Για την προσομοίωση του συστήματος χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό προσομοιώσεων Monte Carlo Gate v6.1, που όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως βασίζεται στον κώδικα Geant4 και έχει αναπτυχθεί και συντηρείται από την ομάδα OpenGATE Collaboration<sup>138,139</sup>. Η γεωμετρία του συστήματος και με τους δυο σπινθηριστές περιγράφηκε με ακρίβεια στο περιβάλλον της προσομοίωσης. Η ενδογενής ενεργειακή και χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος εισήχθησαν ως παράμετροι της προσομοίωσης για τον καθορισμό των μεταβλητών ασάφειας της ενέργειας και της θέσης πρόσπτωσης των φωτονίων (energy blurring, spatial blurring). Συγκεκριμένα, η ενεργειακή θόλωση τέθηκε ίση με 30% και η θόλωση θέσης ίση με 1.2 mm για τον κρύσταλλο  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ , ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τον κρύσταλλο  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  τέθηκαν 16% και 2.22 mm αντίστοιχα.

Για τη μέτρηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας προσομοιώθηκε το τριχοειδές που περιγράφηκε στην πειραματική διάταξη της προηγούμενης παραγράφου, ενώ για τη μέτρηση της ευαισθησίας προσομοιώθηκε μια σημειακή πηγή ενεργότητας 5.55 MBq σε απόσταση 30 mm από τον κατευθυντήρα. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης συγκρίθηκαν με τα πειραματικά αποτελέσματα.

#### 7.3.3 Βελτιστοποίηση συστήματος

Στόχος αυτής της διπλωματικής διατριβής είναι η βελτιστοποίηση του συγκεκριμένου  $\gamma$  - probe για την απεικόνιση του Λ.Φ.. Για να είναι δυνατή η χρήση του  $\gamma$  - probe στην κλινική πράξη

ως ένα βοηθητικό εργαλείο για την ακρίβεια της διάγνωσης των Λ.Φ., απαιτείται το σύστημα να χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και καλή χωρική διακριτική ικανότητα.

Όπως είναι γνωστό από τη θεωρία των  $\gamma$  - καμερών, ο κατευθυντήρας είναι μια από τις βασικές συνιστώσες που καθορίζει την ευαισθησία και τη χωρική διακριτική ικανότητα του συστήματος. Εφόσον το συγκεκριμένο  $\gamma$  - probe έχει προσομοιωθεί και έχει πιστοποιηθεί, το πακέτο λογισμικού GATE μας δίνει τη δυνατότητα να προσομοιώσουμε διαφορετικούς κατευθυντήρες και να συγκριθεί η απόδοσή τους θεωρητικά, ώστε να επιτευχθεί η βελτιστοποίηση του συστήματος. Στόχος για τη βελτιστοποίηση του συστήματος είναι η ευαισθησία του συστήματος να είναι κοντά στα 2 cps/kBq και η χωρική διακριτική ικανότητα να είναι ίση με 6 mm στα 20 mm από την επιφάνεια του κατευθυντήρα και ίση με 10 mm στα 50 mm αντίστοιχα<sup>181</sup>.

Για να επιτευχθούν αυτές οι τιμές ευαισθησίας προσομοιώθηκαν οι διαφορετικοί διακριτοποιημένοι σπινθηριστές υλικού CsI(Tl) και ύψους 5 mm. Η μόνη διαφορά των δυο σπινθηριστών είναι το μέγεθος της κυψελίδας τους: ο ένας έχει κυψελίδες μεγέθους  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  και ο άλλος  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  με διάκενο 0.25 mm. Τα 5 mm ύψος του κρυστάλλου επιλέχθηκαν με βάση την υψηλή του κβαντική απόδοση ανίχνευσης (~90% @140keV). Σε αντίστοιχα συστήματα άλλοι ερευνητές έχουν προτείνει υλικά όπως CsI(Na), NaI(Tl) ή και GSO. Το βασικό μειονέκτημα των υλικών CsI(Na) και NaI(Tl) είναι η υγροσκοπική τους φύση και κατά συνέπεια απαιτούν ιδιαίτερη μεταχείριση που δεν ενδείκνυται για την συγκεκριμένη εφαρμογή. Το υλικό GSO έχει την ίδια κβαντική απόδοση ανίχνευσης με το υλικό CsI και απαιτεί μικρότερο πάχος (2 mm) σπινθηριστή, αλλά λόγω της χαμηλής απόδοσης φωτός του υλικού η ενεργειακή διακριτική ικανότητά του είναι χαμηλή, αντίθετα με την υψηλή απόδοση που απαιτείται για την σπινθηρομαστογραφία.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κατευθυντήρες οι οποίοι είναι ευθυγραμμισμένοι με τις κυψελίδες του σπινθηριστή προσφέρουν υψηλότερη ευαισθησία σε σχέση με τα συνηθισμένα σχέδια κατευθυντήρων, όπως είναι οι εξαγωνικές οπές<sup>182</sup>. Με αφετηρία αυτή την αναφορά, στις προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν οι κατευθυντήρες ήταν ευθυγραμμισμένοι με τους σπινθηριστές και οι οπές τους ήταν τετράγωνες με πλευρά 2mm και 3 mm για τις κυψελίδες μεγέθους  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  και  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  αντίστοιχα. Το ύψος του κατευθυντήρα κυμαίνεται από 5 mm μέχρι 15 mm και για τα δυο μεγέθη κρυστάλλων. Το υλικό του κατευθυντήρα επιλέχθηκε να είναι βολφράμιο λόγω της υψηλότερης πυκνότητας και του συντελεστή εξασθένισης ( $34.48 \text{ cm}^{-1}$ ) σε σχέση με το μολύβι ( $26.32 \text{ cm}^{-1}$ ). Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης επιβεβαιώνουν ότι η επιλογή του βολφραμίου επιτρέπει τη χρήση μικρότερου διάκενου στον κατευθυντήρα με αποτέλεσμα τον ίδιο συντελεστή διείδυσης, αλλά αυξημένο ωφέλιμο πεδίο.

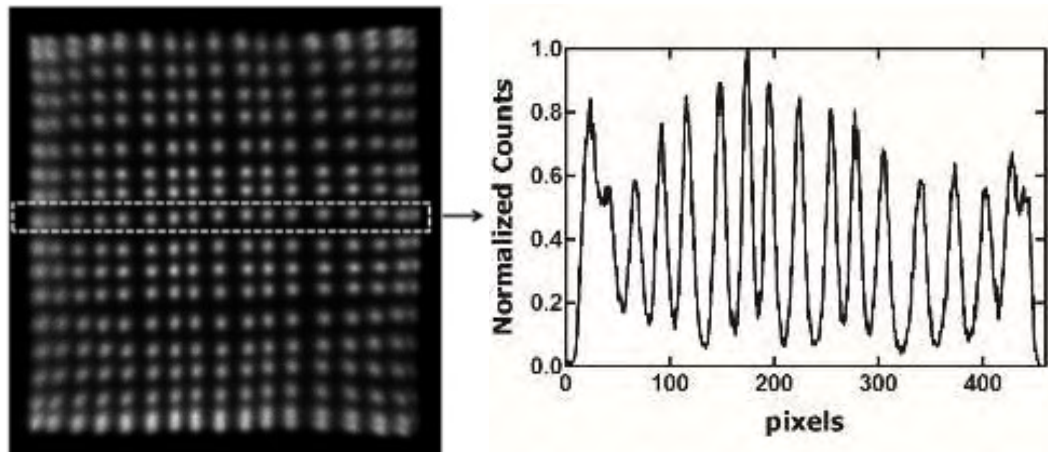
Ένα τριχοειδές με εσωτερική διάμετρο 1 mm και μήκος 10 mm χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας και της ευαισθησίας του συστήματος όπως περιγράφηκε στην πειραματική διάταξη της Ενότητας 7.3.1.

## 7.4 Αποτελέσματα πειραματικής αξιολόγησης και προσομοίωσης

### 7.4.1 Σπινθηριστής CsI(Na) $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$

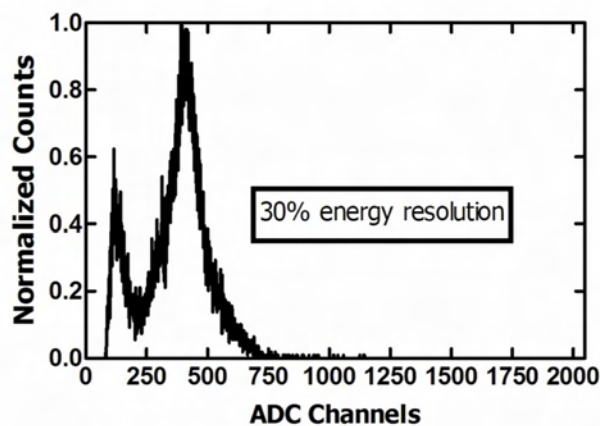
Το Σχήμα 7.4 παρουσιάζει την πρωτογενή εικόνα του σπινθηριστή CsI(Na)  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  μέσω ακτινοβολήσης με σημειακή πηγή  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  χωρίς τη χρήση κατευθυντήρα, όπως περιγράφηκε

στην πειραματική διάταξη. Επίσης, στα δεξιά του Σχήματος 7.4 παρουσιάζεται μια οριζόντια τομή της εικόνας, όπου είναι εμφανής η διάκριση όλων κυψελίδων του σπινθηριστή ακόμα και με την ανάγνωση μόνο 4 σημάτων από τον PSPMT. Ο PVR μετρήθηκε ίσος με 7:1. Μια μικρή παραμόρφωση που παρατηρείται στην πρωτογενή εικόνα οφείλεται κυρίως στη μη-ομοιόμορφη απόκριση του PSPMT καθώς και στην ανοχή των αντιστάσεων που χρησιμοποιήθηκαν στο κύκλωμα αντιστάσεων για τη μείωση των σημάτων.



**Σχήμα 7.4.** Πρωτογενής εικόνα διακριτοποιημένου σπινθηριστή CsI(Na) με κυψελίδες  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  (αριστερά), διάγραμμα οριζόντιας τομής (δεξιά)

Το ενεργειακό φάσμα από μια μονή κυψελίδα παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.5. Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα μετρήθηκε ίση με 30% @ 140keV και η ευαισθησία του συστήματος ίση με 0.11 cps/kBq. Η χωρική διακριτική ικανότητα είναι ίση με 1.5 mm σε μηδενική απόσταση από τον κατευθυντήρα και ~5 mm σε 50 mm απόσταση αντίστοιχα.

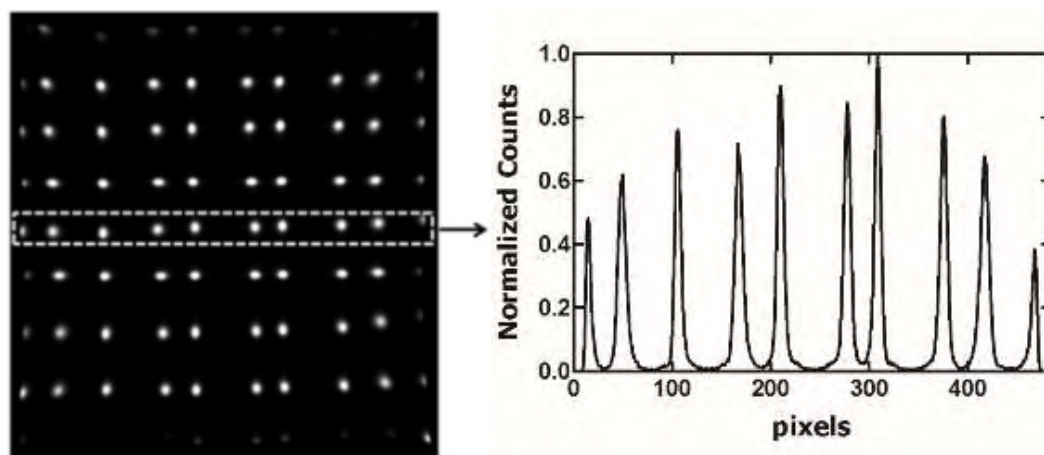


**Σχήμα 7.5.** Διάγραμμα ενεργειακού φάσματος στα 140 keV από μια κυψελίδα του σπινθηριστή CsI(Na)

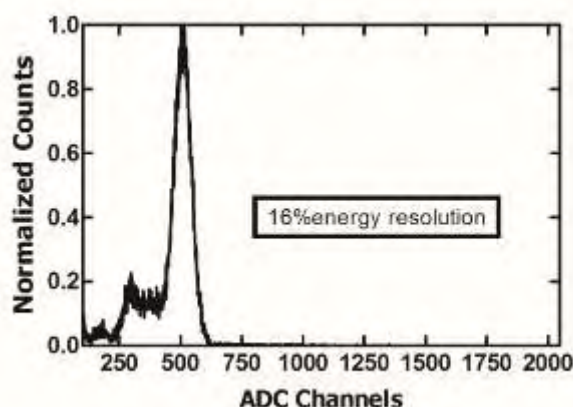
#### 7.4.2 Σπινθηριστής CsI(Tl) $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$

Τα αποτελέσματα για τον σπινθηριστή CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  των αντίστοιχων μετρήσεων της προηγούμενης ενότητας παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.6 και Σχήμα 7.7. Οι ακριανές κυψελίδες δεν είναι τόσο φωτεινές γιατί δεν βρισκόταν ολοκληρωτικά εντός του οπτικού πεδίου καθώς ο κρύσταλλος ήταν μεγαλύτερος σε διαστάσεις σε σχέση με το πεδίο του PSPMT. Η ίδια κυμάτωση

που παρατηρήθηκε και στην πρωτογενή εικόνα του CsI(Na) παρατηρείται και στην πρωτογενή εικόνα του CsI(Tl), αλλά λόγω των μεγαλύτερων κυψελίδων δεν είναι τόσο έντονη (Σχήμα 7.6 αριστερά). Ο PVR σε μια οριζόντια τομή μετρήθηκε ίσος με 140:1. Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα μετρήθηκε ίση με 16% @ 140keV και η ευαισθησία του συστήματος ίση με 0.12 cps/kBq. Η χωρική διακριτική ικανότητα είναι ίση με 2.4 mm σε μηδενική απόσταση από τον κατευθυντήρα και ~6 mm σε 50 mm απόσταση αντίστοιχα.



**Σχήμα 7.6.** Πρωτογενής εικόνα διακριτοποιημένου σπινθηριστή CsI(Tl) με κυψελίδες  $2 \times 2 \times 53 \text{ mm}^3$  (αριστερά), διάγραμμα οριζόντιας τομής (δεξιά)



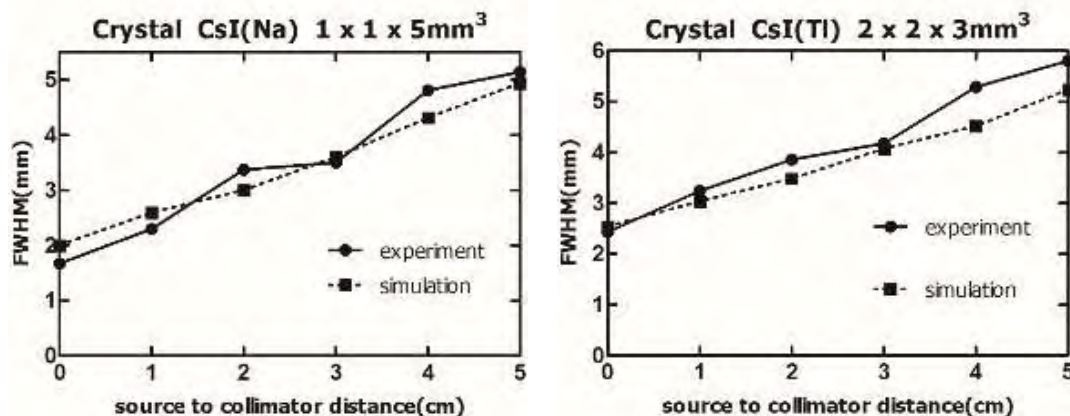
**Σχήμα 7.7.** Διάγραμμα ενεργειακού φάσματος στα 140 keV από μια κυψελίδα του σπινθηριστή CsI(Tl)

Η φωτοκορυφή του ενεργειακού φάσματος για τον σπινθηριστή CsI(Tl) είναι μετατοπισμένη προς τα δεξιά κατά 100 κανάλια του ψηφιοποιητή σε σχέση με το αντίστοιχο του CsI(Na). Αυτή η συμπεριφορά εξηγείται λόγω της υψηλότερης απόδοσης φωτός του CsI(Tl), του μεγαλύτερου μεγέθους κυψελίδας του CsI(Tl) αλλά και λόγω της σύζευξης του CsI(Na) με τον PSPMT (1mm παράθυρο εισόδου), η οποία μπορεί να επηρεάζει την ενεργειακή απόδοση του συστήματος.

#### 7.4.3 Πιστοποίηση προσομοίωσης

Για την πιστοποίηση της προσομοίωσης του συστήματος στο πρόγραμμα GATE, προσομοιώθηκαν δυο διαφορετικές διατάξεις και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα πειραματικά δεδομένα. Οι γραφικές παραστάσεις του Σχήματος 7.8 περιλαμβάνουν τις τιμές της

χωρικής διακριτικής ικανότητας τόσο από τις πειραματικές μετρήσεις όσο και από την προσομοίωση σε σχέση με την απόσταση της πηγής από την επιφάνεια του κατευθυντήρα. Και στις δυο περιπτώσεις υπάρχει πολύ καλή συμφωνία των αποτελεσμάτων με μέσο σφάλμα 9.3% για το σύστημα με τον CsI(Na)  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  και 7.8% για τον CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  αντίστοιχα.



**Σχήμα 7.8.** Χωρική διακριτική ικανότητα πειράματος και προσομοίωσης σε σχέση με την απόσταση πηγής-κατευθυντήρα για τον CsI(Na)  $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$  (αριστερά) και για τον CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  (δεξιά)

Ο Πίνακας 7.1 συγκεντρώνει τις επιδόσεις του συστήματος με τους δυο διαφορετικούς σπινθηριστές, οι οποίες συγκρίνονται με άλλα συστήματα για τις ίδιες εφαρμογές. Το σύστημα με τον CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  παρουσιάζει πολύ καλή ενεργειακή και χωρική διακριτική ικανότητα και η ευαισθησία του είναι συγκρίσιμη με του συστήματος υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας (I.P. probe), το οποίο αποτελείται από το ίδιο υλικό σπινθηριστή και τον ίδιο κατευθυντήρα<sup>104</sup>. Από την άλλη πλευρά, το σύστημα της αναφοράς<sup>99</sup> αποτελείται από ομογενή σπινθηριστή υλικού GSO και κατευθυντήρα παράλληλων τετραγωνικών οπών  $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ . Η ευαισθησία αυτού του συστήματος είναι πολύ καλύτερη σε σχέση με όλα τα άλλα συστήματα αλλά η χωρική διακριτική ικανότητα είναι σχεδόν διπλάσια σε μεγάλες αποστάσεις (10 mm σε 500 mm απόσταση από τον κατευθυντήρα).

Τα πειραματικά αποτελέσματα αλλά και τα αποτελέσματα της προσομοίωσης δείχνουν ότι η χωρική διακριτική ικανότητα επηρεάζεται κυρίως από το μέγεθος της κυψελίδας του διακριτοποιημένου σπινθηριστή ενώ η ευαισθησία δεν επηρεάζεται στον ίδιο βαθμό.

**Πίνακας 7.1.** Συγκεντρωτικός πίνακας επιδόσεων συστημάτων

	Ενεργειακή Δ.Ι.@140keV		Χωρική Δ.Ι.*		Ευαισθησία (cps/kBq)	
		Πείραμα	Προσομοίωση	Μέσο σφάλμα <sup>+</sup>	Πείραμα	Προσομοίωση
<b>CsI(Na) 1x1x5 mm<sup>3</sup></b>	30%	1.7 mm	2.0 mm	9.3%	0.11	0.11
<b>CsI(Tl) 2x2x3 mm<sup>3</sup></b>	16%	2.4 mm	2.6 mm	7.8%	0.12	0.12

GSO ομογενής <sup>99</sup>	47% <sup>++</sup>	3.0 mm	-	2.1	-
CsI(Na) ομογενής <sup>100</sup>	32%	3.2 mm	-	0.29	-
CsI(Tl) $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$ <sup>104</sup>	19.3%	2.3 mm	-	0.21	-

\* Σε μηδενική απόσταση από τον κατευθυντήρα

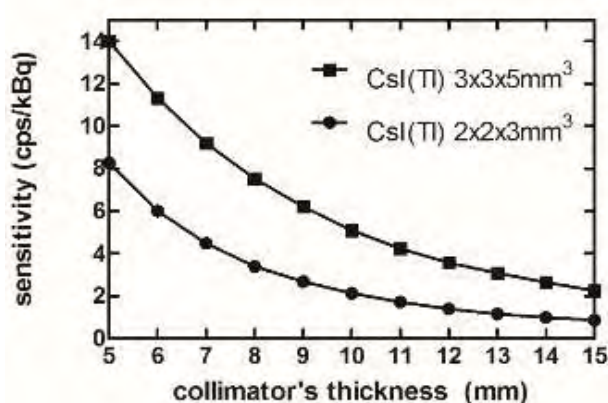
+ Μέσος όρος σφάλματος μεταξύ των πειραματικών τιμών και των τιμών της προσομοίωσης για όλες τις αποστάσεις

++ Ενεργειακή Δ.Ι. @ 122 keV

#### 7.4.4 Βελτιστοποίηση συστήματος

Μετά την πιστοποίηση του συστήματος, επικεντρωθήκαμε στην βελτιστοποίησή του για την απεικόνιση του Λ.Φ, με χρήση προσομοιώσεων. Τα όρια της βελτιστοποίησης επιλέχθηκαν με βάση τη βιβλιογραφία: α) η ευαισθησία του συστήματος να είναι ίση ή μεγαλύτερη από 2 cps/kBq και β) η χωρική διακριτική ικανότητα να είναι κοντά με 5-6 mm για 20 mm απόσταση κατευθυντήρα-αντικειμένου και ~10 mm για 500 mm απόσταση αντίστοιχα<sup>181</sup>.

Η γραφική παράσταση του Σχήματος 7.9 παρουσιάζει την επίδραση του πάχους του κατευθυντήρα στην ευαισθησία του συστήματος σύμφωνα με την προσομοίωση. Μεγαλύτερες διαστάσεις κυψελίδας αυξάνουν την ευαισθησία όπως είναι αναμενόμενο. Από την άλλη πλευρά, οι τιμές της χωρικής διακριτικής ικανότητας δεν είναι αποδεκτές, καθώς είναι πάνω από τα όρια που τέθηκαν για την βελτιστοποίηση του συστήματος ( $\text{FWHM}@20 \text{ mm} > 8 \text{ mm}$ ). Για αυτό το λόγο η μελέτη συνεχίστηκε για οπές και κυψελίδες μεγέθους  $2 \times 2 \text{ mm}^2$ .

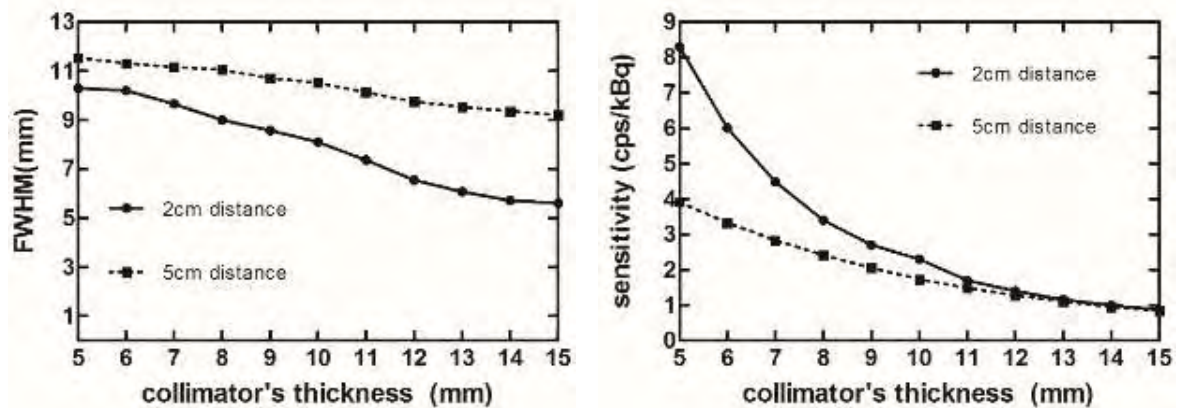


**Σχήμα 7.9.** Προσομοίωση ευαισθησίας σε σχέση με το πάχος του κατευθυντήρα για τα συστήματα CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  και CsI(Tl)  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  για απόσταση κατευθυντήρα-αντικειμένου 200 mm

Στο Σχήμα 7.10 παρουσιάζεται η επίδραση του πάχους του κατευθυντήρα στην χωρική διακριτική ικανότητα και στην ευαισθησία. Οι δυο γραφικές παραστάσεις αφορούν τις δυο αποστάσεις κατευθυντήρα-αντικειμένου που θέσαμε ως όριο για την βελτιστοποίηση του



συστήματος (20 mm και 50 mm). Οι μεγάλες αποκλίσεις στην ευαισθησία για αυτές τις δυο αποστάσεις οφείλονται στην υψηλή διαπερατότητα (penetration) λόγω του λεπτού διάκενου του κατευθυντήρα. Σύμφωνα με θεωρητικούς υπολογισμούς και για τη βελτιστοποίηση του κατευθυντήρα από βολφράμιο<sup>183</sup>, το διάκενο πρέπει να είναι  $\geq 0.4 \text{ mm}$  για πάχη  $\leq 8 \text{ mm}$ , μειώνοντας σημαντικά την ενεργό περιοχή του συστήματος.



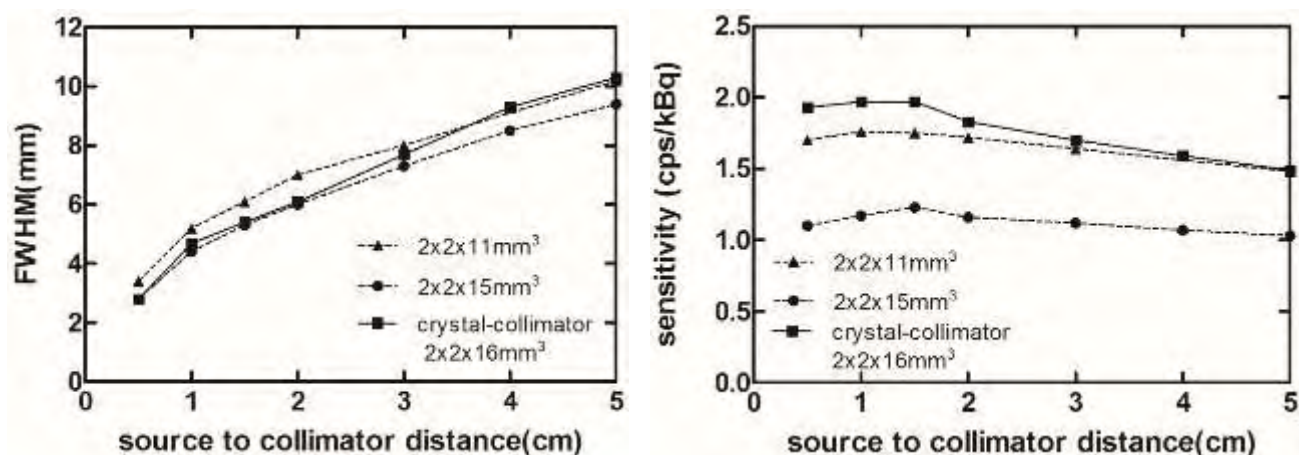
**Σχήμα 7.10.** Προσομοίωσης χωρικής διακριτικής ικανότητας (αριστερά) και ευαισθησίας (δεξιά) σε σχέση με το πάχος του κατευθυντήρα σε απόσταση κατευθυντήρα-αντικειμένου 20 mm και 50 mm για πηγή  $^{99m}\text{Tc}$ . Οι διαστάσεις των κυψελίδων και οπών είναι  $2 \times 2 \text{ mm}^2$

Από τις γραφικές παραστάσεις του Σχήματος 7.10, καταλήγουμε ότι ο κατευθυντήρας με 15 mm πάχος ικανοποιεί τα όρια της βελτιστοποίησης που αναφέρονται στην αρχή αυτής της ενότητας για τη χωρική διακριτική ικανότητα, ενώ ο κατευθυντήρας με 10 mm πάχος ικανοποιεί τα αντίστοιχα όρια για την ευαισθησία διατηρώντας το ωφέλιμο πεδίο του συστήματος όσο το δυνατόν μεγαλύτερο. Ενδιάμεσα πάχη κατευθυντήρων είναι κατάλληλα για ανιχνευτές απεικόνισης του Λ.Φ.

Βάσει αυτού του συμπεράσματος, συνδυάστηκε ο σπινθηριστής και ο κατευθυντήρας ως μια δομή, όπου το πάχος του κατευθυντήρα είναι 16 mm και μέσα σε κάθε οπή του τοποθετείται μια κυψελίδα υλικού CsI(Tl) διαστάσεων  $\sim 2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$  και με 1 mm ανακλαστικό υλικό στην πίσω όψη. Σε αυτή τη δομή το διάκενο του διακριτοποιημένου σπινθηριστή έχει αντικατασταθεί με το διάκενο βολφραμίου του κατευθυντήρα, το οποίο βελτιώνει τη χωρική διακριτική ικανότητα χωρίς να επηρεάζεται η ευαισθησία. Το διάκενο της δομής από 0.2 mm μειώθηκε σε 0.15 mm, το οποίο θεωρείται αρκετό για παράγοντα διαπερατικότητας  $\sim 10\%$ .

Η ενιαία δομή σπινθηριστή-κατευθυντήρα διασφαλίζει τη βέλτιστη δυνατή σύζευξη των δυο μερών του συστήματος με καλύτερο PVR καθώς ελαχιστοποιείται η επίδραση από τις γειτονικές κυψελίδες και το μη-ταίριασμα των διάκενών τους. Η ιδέα αυτή πρώτη φορά παρουσιάστηκε από τους Soluri et al για την κατασκευή ενός ανιχνευτή υψηλής διακριτικής ικανότητας<sup>182</sup>, αλλά η ευαισθησία του δικού τους συστήματος είναι σχετικά χαμηλή.

Η προτεινόμενη δομή προσφέρει α) χωρική διακριτική ικανότητα παρόμοια με αυτή ενός κατευθυντήρα πάχους 15 mm και β) ευαισθησία κοντά σε αυτή ενός κατευθυντήρα πάχους 11 mm. Οι γραφικές παραστάσεις του Σχήματος 7.11 συνοψίζουν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.



**Σχήμα 7.11.** Προσομοίωση χωρικής διακριτικής ικανότητας (αριστερά) και ευαισθησίας (δεξιά) σε σχέση με την απόσταση κατευθυντήρα-αντικειμένου για τρεις διαφορετικά πάχη κατευθυντήρα

## 7.5 Σύνοψη προτεινόμενου συστήματος

Το προτεινόμενο εξειδικευμένο σύστημα για απεικόνιση Λ.Φ. συνδυάζει υψηλή ευαισθησία (κοντά στα 2 cps/kBq) και καλή χωρική διακριτική ικανότητα (6 mm FWHM@ 20 mm και 10.6 mm FWHM @ 50 mm απόσταση κατευθυντήρα-αντικειμένου). Σύμφωνα με όσα είναι γνωστά βιβλιογραφικά, αυτό είναι το πρώτο  $\gamma$  - probe το οποίο βασίζεται στον R8900U-00-C12 PSPMT. Το μήκος του ανιχνευτή (συστοιχία κατευθυντήρα-σπινθηριστή-PSPMT) είναι 50 mm και τα ηλεκτρονικά του είναι απλά και συμπαγή. Έτσι, το συνολικό μήκος του συστήματος μπορεί να μην ξεπερνά τα 100 mm και οι πλευρές του τα  $30 \times 30 \text{ mm}^2$ . Αυτές οι μικρές διαστάσεις συνεπάγονται και μικρό βάρος, έτσι ώστε να είναι δυνατή η χρήση του κατά τη διάρκεια της χειρουργικής αφαίρεσης του Λ.Φ. και να εξεταστούν με λεπτομέρεια ύποπτες περιοχές. Αν και οι πειραματικές μετρήσεις που παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες βασίστηκαν πάνω στο σύστημα ανάγνωσης NIM ηλεκτρονικών, η περαιτέρω μελέτη του συστήματος θα βασιστεί σε ένα ψηφιακό σύστημα ανάγνωσης με επαναπρογραμματιζόμενες μονάδες FPGA, οι οποίες έχουν πολύ μικρότερο κόστος και μέγεθος.

Επιπλέον, η ενεργειακή διακριτική ικανότητα του προτεινόμενου συστήματος είναι βελτιωμένη σε σχέση με αυτή του συστήματος της αναφοράς<sup>99</sup>, το οποίο έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία από όλα τα δημοσιευμένα συστήματα απεικόνισης του Λ.Φ. Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για τη συγκεκριμένη εφαρμογή, καθώς υπάρχουν πολλά σκεδαζόμενα φωτόνια, τα οποία εκπέμπονται από την καρδιά και το σώμα του ασθενούς.

Απεικονιστικά  $\gamma$  - probe που βασίζονται σε μεγαλύτερους PSPMTs έχουν περιορισμένη κλινική εφαρμογή λόγω μεγέθους και βάρους και απαιτήσεων για σύστημα στήριξης. Αυτά τα συστήματα μοιάζουν περισσότερο με «μικρές» κάμερες, ενώ ο στόχος αυτής της διατριβής είναι η κατασκευή ενός  $\gamma$  - probe, που να είναι συγκρίσιμο με τα ακουστικά  $\gamma$  - probes, αλλά να προσφέρει επιπλέον την απεικονιστική δυνατότητα. Η βελτιστοποίηση των απεικονιστικών συστημάτων ως προς την ευαισθησία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, καθώς τα περισσότερα συστήματα στοχεύουν στην υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα, που όμως δεν είναι πάντα η σημαντικότερη κλινική παράμετρος. Σε αυτή τη διδακτορική διατριβή έγινε μια αρχική προσπάθεια κατασκευής ενός πρωτότυπου συστήματος με τον PSPMT R8900U-00-C12. Εν

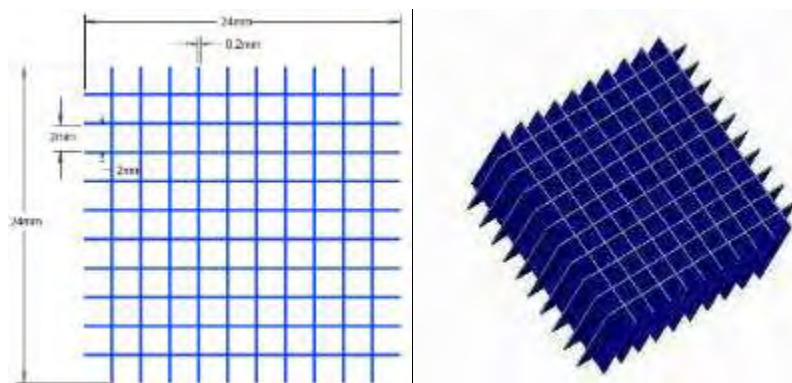
συνεχεία με τη βοήθεια των προσομοιώσεων Monte Carlo το σύστημα μοντελοποιήθηκε, πιστοποιήθηκε και τέλος χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση του βέλτιστου κατευθυντήρα, ο οποίος κάλυπτε τα όρια της ευαισθησίας και την χωρικής διακριτικής ικανότητας. Στις επόμενες ενότητες θα παρουσιαστεί η κατασκευή αυτού του προτεινόμενου συστήματος και θα αναλυθεί η επίδοσή του.

## 7.6 Κατασκευή προτεινόμενου συστήματος

Οι παράμετροι για την κατασκευή του προτεινόμενου συστήματος επιλέχθηκαν με βάση τους θεωρητικούς υπολογισμούς και τα αποτελέσματα της προσομοίωσης, αλλά και σύμφωνα με τις οικονομικότερες δυνατές επιλογές.

Όπως αναφέρεται στην Ενότητα 7.3.3, το υλικό των σπινθηριστών για την κατασκευή της συστοιχίας κατευθυντήρα-σπινθηριστή, επιλέχθηκε να είναι CsI(Tl). Οι διαστάσεις τους είναι  $1.9(+0/-0.1) \times 1.9(+0/-0.1) \times 5(\pm 0.1) \text{ mm}^3$ , έτσι ώστε να μπορούν να τυλιχθούν με ανακλαστικό υλικό σε όλες τις πλευρές και να μπορούν να ενσωματωθούν εντός του κατευθυντήρα. Λόγω των μικρών διαστάσεων των σπινθηριστών, δεν ήταν δυνατή η κατασκευή τους με ανακλαστικό υλικό από την εταιρία και έτσι καλύφθηκαν ένα προς ένα με Teflon στις 4 πλευρές τους και στην πίσω πλευρά τοποθετήθηκε επιπλέον Teflon  $\sim 1 \text{ mm}$  για την επαρκή αντανάκλαση των φωτονίων προς την πλευρά του PSPMT. Οι σπινθηριστές αγοράστηκαν από την εταιρία Amcrys Ltd<sup>184</sup> με κριτήριο την οικονομικότερη προσφορά.

Ο κατευθυντήρας είναι από βολφράμιο ύψους  $16 \text{ mm}$ , τετράγωνων οπών  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  και με διάκενο  $0.2 \text{ mm}$ . Συνολικά έχει  $11 \times 11$  οπές με εξωτερικές διαστάσεις  $24 \times 24 \text{ mm}^2$ , όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.12.



**Σχήμα 7.12.** Σχηματικό κατευθυντήρα προτεινόμενου συστήματος (αριστερά) και τρισδιάστατη απεικόνισή του (δεξιά)

Ο κατευθυντήρας κατασκευάστηκε με τη μέθοδο της τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D-printing) από την εταιρία LayerWise<sup>185</sup>. Λόγω των λεπτών άκρων του κατευθυντήρα, κάποιες ακριανές οπές έσπασαν και έτσι συνολικά χρησιμοποιήθηκαν οι  $10 \times 10$  οπές για τη δημιουργία του ενεργού πεδίου του ανιχνευτή. Επίσης λόγω της μεθόδου κατασκευής εσωτερικά οι οπές είχαν υπολείμματα σκόνης βολφραμίου, τα οποία έπρεπε να καθαριστούν με προσοχή για να μην σπάσουν τα τοιχώματα και τελικώς να μπορούν να ενσωματωθούν οι σπινθηριστές εντός της

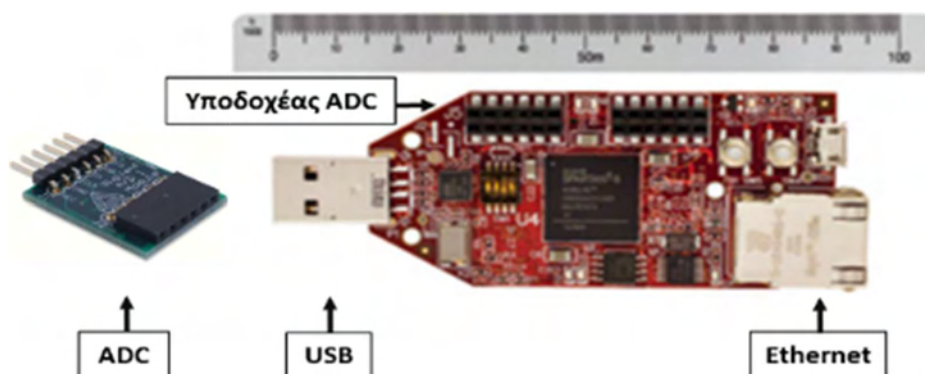
δομής. Το Σχήμα 7.13 απεικονίζει την τελική συστοιχία κατευθυντήρα-σπινθηριστή δίπλα στον PSPMT.



**Σχήμα 7.13.** Τελική συστοιχία κατευθυντήρα-σπινθηριστή δίπλα στον PSPMT

Τα ηλεκτρονικά του συστήματος, οι προενισχυτές και οι ενισχυτές, αναλύθηκαν στην Ενότητα 7.2, αλλά για το τελικό σύστημα αναπροσαρμόστηκε μόνο το μέγεθός τους ώστε να μπορούν να ενσωματωθούν εντός της θωράκισης του ανιχνευτή.

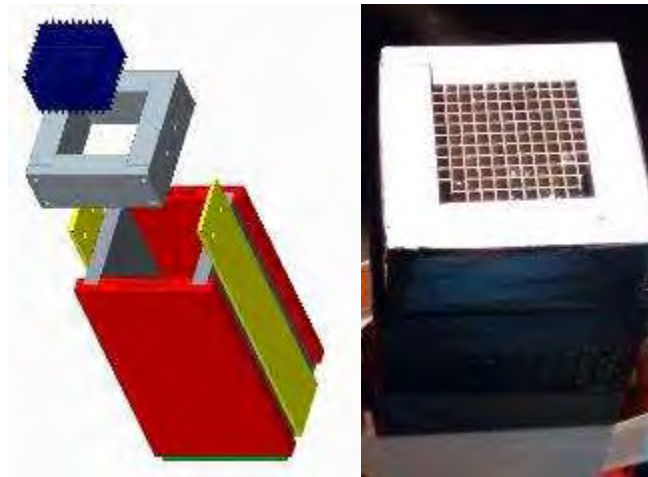
Όπως και στην κατασκευή της γ - κάμερας πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$  (Κεφάλαιο 6), το σύστημα ψηφιοποίησης και ανάγνωσης των σημάτων βασίζεται σε μια μονάδα FPGA. Για την ψηφιοποίηση των σημάτων χρησιμοποιήθηκαν δύο δικάναλοι ADCs της εταιρίας Digilent Inc., με συχνότητα δειγματοληψίας 0.7 MHz και διακριτική ικανότητα 12 bits<sup>186</sup>. Οι ADCs συνδέονται μέσω απλών υποδοχέων στην αναπτυξιακή κάρτα Spartan-6 FPGA LX9 MicroBoard της εταιρίας Avnet Inc.<sup>187</sup>, η οποία έχει και πολύ μικρό μέγεθος και χαμηλή κατανάλωση, χαρακτηριστικά απαραίτητα για την υλοποίηση ενός φορητού συστήματος. Λεπτομερής ανάλυση του ψηφιακού συστήματος έχει δημοσιευτεί στην εργασία του Δρ.Φυσικόπουλου «Low cost FPGA based data acquisition system for a gamma imaging probe»<sup>188</sup>. Το σύστημα ψηφιοποίησης και ανάγνωσης σημάτων παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.14. Η αναπτυξιακή κάρτα απεικονίζεται στο πραγματικό της μέγεθος και υποδεικνύονται οι υποδοχείς του USB για τον προγραμματισμό και την τροφοδοσία της κάρτας καθώς και του Ethernet μέσω του οποίου στέλνονται τα δεδομένα στον φορητό Η/Υ.



**Σχήμα 7.14.** Ψηφιακό σύστημα ψηφιοποίησης και ανάγνωσης σημάτων βασισμένο στην αναπτυξιακή κάρτα Spartan-6 FPGA LX9 MicroBoard



Τέλος, για τη θωράκιση του ανιχνευτή κατασκευάστηκε περίβλημα βολφραμίου πάχους 5 mm από την εταιρία Strategic Metals Ltd<sup>189</sup>. Η συστοιχία κατευθυντήρα-σπινθηριστή τοποθετήθηκε μέσα σε πλαίσιο βολφραμίου πάχους 8 mm, το οποίο ευθυγραμμίζεται με την υπόλοιπη θωράκιση του ανιχνευτή. Η συνολική δομή του συστήματος παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.15. Αριστερά απεικονίζεται το σχηματικό όπου με διαφορετικό χρώμα διαχωρίζονται τα διαφορετικά τμήματα της θωράκισης και δεξιά η τελική όψη του συστήματος.



**Σχήμα 7.15.** Σχηματικό της θωράκισης του ανιχνευτή (αριστερά) και τελική όψη του συστήματος (δεξιά)

## 7.7 Μέθοδοι αξιολόγησης συστήματος

Για την αξιολόγηση του συστήματος πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από μετρήσεις για τις παραμέτρους ενδιαφέροντος, όπως ορίζονται από τη βιβλιογραφία για την αξιολόγηση παρόμοιων συστημάτων<sup>114,190,191</sup>. Μιας και ο σπινθηριστής και ο κατευθυντήρας είναι μια ενιαία δομή, δεν μετρήθηκαν οι ενδογενείς παράμετροι του συστήματος, παρά μόνο η ενεργειακή διακριτική ικανότητα κάποιων μεμονωμένων σπινθηριστών πριν εισαχθούν εντός του κατευθυντήρα.

### *Διόρθωση ομοιογένειας και ενεργειακή διόρθωση*

Μια ομογενής πηγή, διαλύματος τεχνητίου  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  και ενεργότητας 3.7 MBq, τοποθετήθηκε στην επιφάνεια του κατευθυντήρα για ομοιόμορφη ακτινοβολήση του ανιχνευτή και την χαρτογράφηση των κυψελίδων σπινθηρισμού. Με αυτή την μέτρηση υπολογίστηκε ο PVR της πρωτογενούς εικόνας ως ένα μέτρο ακρίβειας του διαχωρισμού των κυψελίδων καθώς και η συνολική ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος. Η μέθοδος χαρτογράφησης του σπινθηριστή, όπως έχει περιγραφεί και στις Ενότητες 4.4 και 6.5.5, χρησιμοποιήθηκε για τη διόρθωση των παραγόμενων εικόνων του συστήματος. Τέλος, σε όλες τις παραγόμενες εικόνες εφαρμόστηκε ενεργειακό παράθυρο 30%, σύμφωνα με την μετρούμενη ενεργειακή διακριτική ικανότητα.

### *Ομοιογένεια πεδίου και χωρική διακριτική ικανότητα*

Η χωρική ομοιογένεια του πεδίου του  $\gamma$  – probe υπολογίστηκε τοποθετώντας μια επίπεδη πηγή διαλύματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  και ενεργότητας 10 MBq στην επιφάνεια του κατευθυντήρα, καλύπτοντας

όλο το πεδίο. Μετά την διόρθωση ομοιογένειας, όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη παράγραφο, εφαρμόστηκε ένα  $3 \times 3$  φίλτρο συνέλιξης σύμφωνα με τις προδιαγραφές του National Electrical Manufacturers Association (NEMA)<sup>192</sup> και υπολογίστηκε η ολοκληρωτική (integral uniformity – IU) και η διαφορική ομοιογένεια (differential uniformity – DU) του συστήματος με χρήση των εξισώσεων (7.3) και (7.4):

$$IU = \frac{\max(C_i) - \min(C_i)}{\max(C_i) + \min(C_i)} * 100\% \quad (7.3),$$

όπου  $\max(C_i)$  είναι η μέγιστη τιμή και  $\min(C_i)$  είναι η ελάχιστη τιμή του εικονοστοιχείου στο ωφέλιμο οπτικό πεδίο (UFOV) και αντίστοιχα στο κεντρικό οπτικό πεδίο (CFOV).

$$DU = \frac{\max(C_i) - \min(C_i)}{\max(C_i) + \min(C_i)} * 100\% \quad (7.4),$$

όπου  $\max(C_i)$  είναι η μέγιστη διαφορά μεταξύ πέντε συνεχόμενων εικονοστοιχείων (σε σειρά ή σε στήλη) στο κεντρικό οπτικό πεδίο (CFOV) και  $\min(C_i)$  είναι αντίστοιχα η ελάχιστη διαφορά.

Για τη μέτρηση της χωρικής διακριτικής ικανότητας και της ευαισθησίας του συστήματος, τοποθετήθηκε ένα τριχοειδές σε διαφορετικές αποστάσεις από την επιφάνεια του πεδίου (0 mm to 50 mm). Το τριχοειδές είχε μήκος 15 mm, εξωτερική διάμετρο 1.1 mm και εσωτερική 1 mm, γεμισμένο με διάλυμα τεχνητίου  $^{99m}\text{Tc}$  ενεργότητας 1 MBq. Το FWHM υπολογίστηκε από την προσαρμογή της κατανομής Gauss σε πέντε εγκάρσιες τομές της απεικόνισης του τριχοειδούς στις διάφορες αποστάσεις. Οι τιμές υπολογίστηκαν σε mm πολλαπλασιάζοντας την τυπική απόκλιση  $\sigma$  της κατανομής με την τιμή 2.35 και με τη διάσταση της κυψελίδας του συστήματος (2.0 mm). Ο χρόνος λήψης για όλες τις μετρήσεις ήταν 60 sec.

#### Ευαισθησία

Η ευαισθησία του συστήματος ορίζεται ως ο αριθμός των καταγεγραμμένων φωτονίων μετά την εφαρμογή του ενεργειακού παραθύρου σε όλες τις μετρήσεις με το τριχοειδές ως προς την ενεργότητα του τριχοειδούς και τον χρόνο λήψης και εκφράζεται σε counts/sec/kBq. Ο χρόνος ημιζωής του τεχνητίου λαμβάνεται υπόψιν για τη διόρθωση της ενεργότητας.

#### Γραμμικότητα ρυθμού καταγραφής κρούσεων

Ο ρυθμός καταγραφής φωτονίων από το σύστημα πρέπει να είναι γραμμικός στο εύρος των ενεργοτήτων των απεικονιζόμενων δομών. Ένα κυλινδρικό ομοίωμα, όγκου 1 ml, γεμίστηκε με διάλυμα τεχνητίου  $^{99m}\text{Tc}$  διαφόρων ενεργοτήτων (1.7 MBq ως 14 MBq) και τοποθετήθηκε στην επιφάνεια του πεδίου. Η κάθε μέτρηση για κάθε ενεργότητα ήταν 60 sec και καταγράφηκε ο αριθμός των συνολικών κρούσεων στις πρωτογενείς εικόνες, χωρίς να γίνει οποιαδήποτε διόρθωση. Το εύρος των ενεργοτήτων που επιλέχθηκε βασίστηκε στη βιβλιογραφία για τον χαρακτηρισμό παρόμοιων συστημάτων<sup>190,191</sup>.

#### Μετρήσεις με ομοιώματα

Δύο σφαιρικά ομοιώματα, εσωτερικής διαμέτρου 3.5 mm και με διαφορετική ενεργότητα διαλύματος τεχνητίου  $^{99m}\text{Tc}$ , τοποθετήθηκαν σε μηδενική απόσταση από το πεδίο και σε απόσταση 15 mm με ενδιάμεσο υλικό σκέδασης PMAA. Η απόσταση των 2 πηγών ήταν 10 mm και



η κάθε μέτρηση λήφθηκε για 300 sec. Η πραγματική ενεργότητα των πηγών μετρήθηκε σε μετρητή φωτονίων -  $\gamma$  και ο λόγος των ενεργοτήτων συγκρίθηκε με το μετρούμενο λόγο από τις παραγόμενες εικόνες. Τρεις περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) με τις ίδιες διαστάσεις σχεδιάστηκαν στις παραγόμενες εικόνες υποδεικνύοντας τα δυο σφαιρικά ομοιώματα και το υπόβαθρο. Στις παραγόμενες εικόνες δεν εφαρμόστηκε κάποιο φίλτρο εξομάλυνσης και δεν έγιναν επιπλέον διορθώσεις, οι οποίες μπορούν να μεταβάλουν την ποσοτικοποίησή τους. Τέλος, υπολογίστηκε η αντίθεση των πηγών ως προς το υπόβαθρο (CNR) με την εξίσωση (7.5):

$$CNR = \frac{Spher (mean) - BKG(mean)}{Sph (mean)} * 100\% \quad (7.5),$$

όπου  $Sphere(mean)$  είναι η μέση τιμή του κάθε ROI για κάθε μια πηγή και  $BKG(mean)$  είναι η μέση τιμή του ROI για το υπόβαθρο.

#### Μετρήσεις με πειραματόζωα

Η αξιολόγηση του  $\gamma$  - probe ολοκληρώθηκε με την απεικόνιση λεμφαδένων σε πειραματόζωα. Οι μύες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν φυσιολογικοί τύπου Webster Swiss Albino mouse. Το πρώτο μέρος της αξιολόγησης περιλάμβανε την απεικόνιση ενός μυός του οποίου του χορηγήθηκε το κλινικό ραδιοφάρμακο  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocol (3.5MBq / 20ul) μέσω της πατούσας του. Στο δεύτερο μέρος, χορηγήθηκε ένα σκεύασμα δεξτράνων σε φυσιολογικό μυ, το οποίο είναι κατάλληλο για την απεικόνιση λεμφαδένων και το οποίο ραδιοσημάνθηκε με τεχνητό  $^{99m}\text{Tc}$ . Το τελικό παράγωγο  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DCM40}$  είναι ανάλογο του παραγώγου DCM20 και έχει αξιολογηθεί με βιοκατανομές αλλά και στατικές απεικονίσεις και παρουσιάζει υψηλή συγκέντρωση στους λεμφαδένες και γρήγορη κάθαρση από το σημείο χορήγησης<sup>193,194</sup>. Στον μυ χορηγήθηκε συνολική ποσότητα 3.7 MBq / 20ul μέσω της πατούσας.

Στα 30 λεπτά μετά τη χορήγηση (30 min p.i.), ο μυς με το ραδιοφάρμακο  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanocol θανατώθηκε και απεικονίστηκε με το  $\gamma$  - probe για 5 λεπτά. Χωρίς να μεταβληθεί η θέση του μυός, πραγματοποιήθηκε απεικόνιση με εξειδικευμένη  $\gamma$  - κάμερα<sup>195</sup>, παρόμοια με αυτή που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 6.4, για την ολόσωμη απεικόνιση αυτού. Επιπλέον, λήφθηκε μια ακτινογραφία του μυός με ένα πρότυπο σύστημα ανίχνευσης ακτίνων - X, βασισμένο στον ανιχνευτή CMOS C10900D-40 του οίκου Hamamatsu, και έγινε μια απλή σύνθεση των εικόνων ακτινογραφίας και σπινθηρογραφίας.

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε απεικόνιση του μυός με το παράγωγο  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DCM40}$  στα 30 min p.i. με το  $\gamma$  - probe. Ο συνολικός χρόνος απεικόνισης ήταν 5 λεπτά, αλλά αποθηκεύτηκαν διαδοχικές εικόνες των 10 sec. Όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη παράγραφο, ο μυς απεικονίστηκε και με την ολόσωμη  $\gamma$  - κάμερα και το ακτινολογικό σύστημα.

Όλα τα πειράματα διεξάχθηκαν σε συμμόρφωση με την εθνική νομοθεσία σχετικά με τη διεξαγωγή των πειραμάτων σε ζώα.

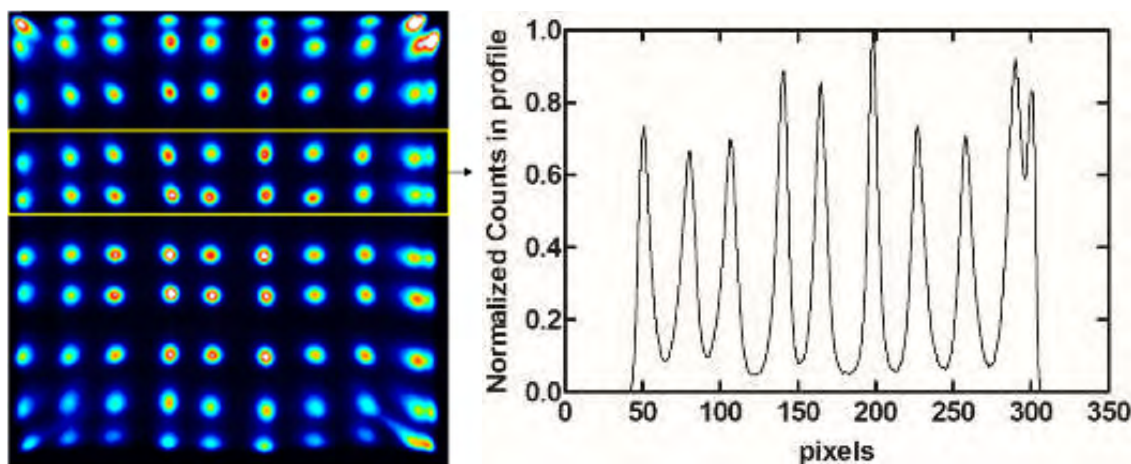
## 7.8 Αποτελέσματα αξιολόγησης

Οι βασικές παράμετροι αξιολόγησης του  $\gamma$  - probe συνοψίζονται στον Πίνακα 7.2.

*Ενεργειακή διακριτική ικανότητα και χαρτογράφηση σπινθηριστή*

Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα έξι ανεξάρτητων σπινθηριστών μετρήθηκε ίση  $22\% \pm 1.6\%$ . Η τιμή αυτή χειροτερεύει όταν οι σπινθηριστές εισάγονται εντός του κατευθυντήρα λόγω του αυξημένου αριθμού σκεδαζόμενων φωτονίων. Η συνολική ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος υπολογίστηκε ίση με  $36\% \pm 2\%$  και για αυτό το λόγο για τη διόρθωση των εικόνων εφαρμόστηκε ενεργειακό παράθυρο 30%, αυξημένο σε σχέση με το τυπικό ενεργειακό παράθυρο 20% που εφαρμόζεται στην κλινική σπινθηρογραφία.

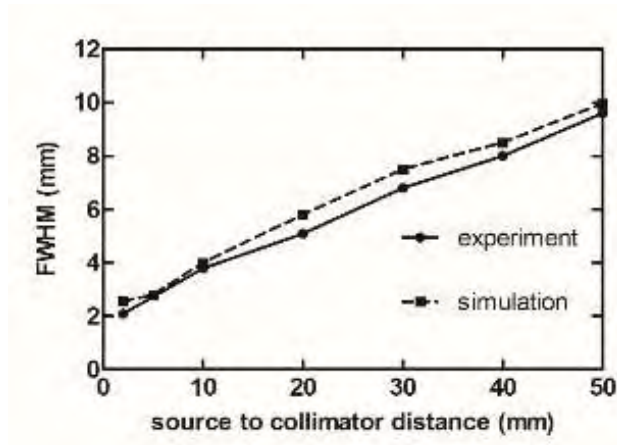
Η πρωτογενής εικόνα του συστήματος και μια οριζόντια τομή δυο ενδεικτικών γραμμών παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.16. Οι  $10 \times 10$  κυψελίδες διακρίνονται καθαρά και μόνο οι κυψελίδες των δυο τελευταίων στηλών είναι πολύ κοντά μεταξύ τους. Ο σηματοθορυβικός λόγος των δυο σειρών υπολογίστηκε ίσος με 11.6. Η τελική αθροισμένη εικόνα με το ενεργειακό παράθυρο χρησιμοποιήθηκε για τη διόρθωση της ανομοιογένειας των κυψελίδων.



**Σχήμα 7.16.** Πρωτογενής εικόνα και οριζόντια τομή δυο ενδεικτικών σειρών, οι οποίες είναι σημειωμένες στην εικόνα με κίτρινο πλαίσιο.

#### Χωρική ομοιογένεια και διακριτική ικανότητα

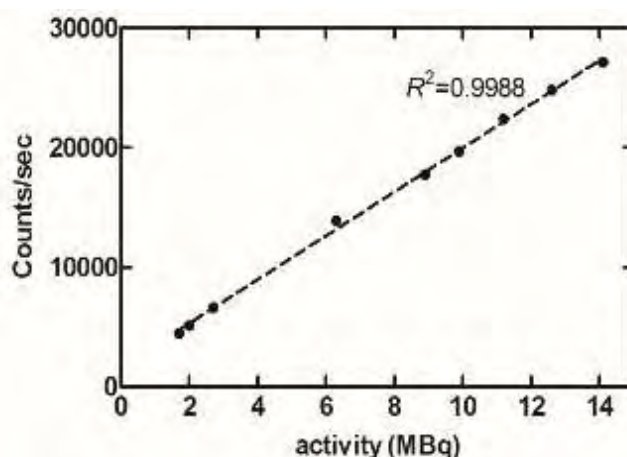
Η ολοκληρωτική και διαφορική ομοιογένεια του συστήματος για το ωφέλιμο και για το κεντρικό πεδίο αναφέρονται στον Πίνακα 7.2, καθώς και η χωρική διακριτική ικανότητα για 2 mm απόσταση κατευθυντήρα - αντικειμένου. Οι γραφικές παραστάσεις του Σχήματος 7.17 αναπαριστούν τις τιμές της χωρικής διακριτικής ικανότητας για αποστάσεις από 0 μέχρι και 50 mm μαζί με τις αντίστοιχες τιμές της προσομοίωσης που είχαν υπολογιστεί και παρουσιάζονται στην Ενότητα 7.4.3. Οι πειραματικές τιμές και οι τιμές της προσομοίωσης παρουσιάζουν πολύ μικρή απόκλιση, γεγονός που επιβεβαιώνει την επιτυχημένη υλοποίηση της βελτιστοποίησης του συστήματος.



**Σχήμα 7.17.** Γραφική παράσταση πειραματικών τιμών και τιμών προσομοίωσης της χωρικής διακριτικής ικανότητας σε σχέση με την απόσταση κατευθυντήρα-αντικειμένου

#### Γραμμικότητα ρυθμού καταγραφής κρούσεων

Η γραφική παράσταση του Σχήματος 7.18 αναπαριστά τις καταγεγραμμένες κρούσεις σε όλο το πεδίο του γ - probe για όλες τις ενεργότητες. Η γραμμή τάσης των σημείων είναι γραμμική με συντελεστή συσχέτισης  $R^2 = 0.9988$ .



**Σχήμα 7.18.** Καταγεγραμμένος αριθμός κρούσεων ανά δευτερόλεπτο σε σχέση με την ενεργότητα

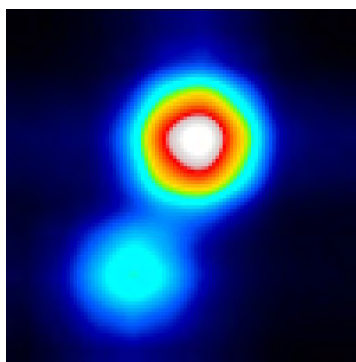
**Πίνακας 7.2.** Συγκεντρωτικός πίνακας των παραμέτρων αξιολόγησης του κατασκευασμένου γ - probe

Παράμετρος	Μετρούμενη τιμή
Sensitivity (30% en.window)	1.5 cps / kBq
Spatial Resolution @ 2 mm	2.2 mm
Energy Resolution @140keV	36% ± 2%
Integral Uniformity (UFOV)	5.2 %
Integral Uniformity (CFOV)	2.1 %
Differential Uniformity (UFOV)	1.7 %

Differential Uniformity (CFOV)	<b>0.75 %</b>
Counts linearity – Pearson's coefficient, $R^2$	<b>0.9988</b>

#### Μετρήσεις με ομοιώματα

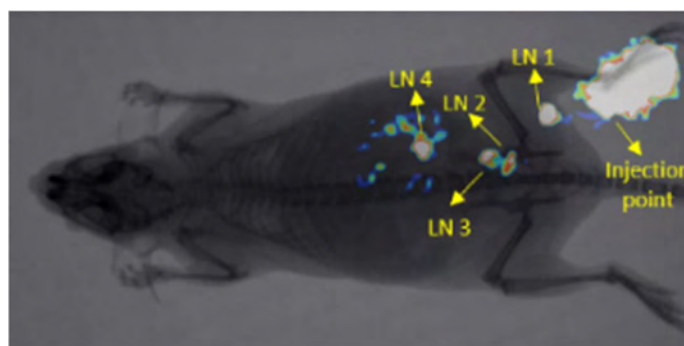
Η τελική εικόνα με τα δυο σφαιρικά ομοιώματα, τοποθετημένα πάνω στον κατευθυντήρα, παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.19. Η πραγματική ενεργότητα των ομοιωμάτων μετρήθηκε σε  $\gamma$ -μετρητή ίση με 0.3 MBq και 0.12 MBq αντίστοιχα, με μεταξύ τους λόγο 2.55:1. Ο λόγος που μετρήθηκε στις τελικές εικόνες είναι 2.58:1 και για τις δυο αποστάσεις, 0 mm και 15 mm από τον κατευθυντήρα. Ο CNR λόγος για το 0.3 MBq ομοίωμα υπολογίστηκε 95% και 94% για τις δυο αποστάσεις, ενώ ο CNR λόγος για το 0.12 MBq ομοίωμα υπολογίστηκε 87% και 84% αντίστοιχα. Οι ίδιες τιμές λόγων υπολογίστηκαν τόσο για 60 sec όσο και για 300 sec απεικόνισης. Οι μετρήσεις αυτές αποδεικνύουν την ικανότητα του  $\gamma$  - probe να απεικονίζει με ακρίβεια θερμά σημεία χαμηλής ενεργότητας με μεγάλη αντίθεση για πολύ μικρούς χρόνους λήψης.



**Σχήμα 7.19.** Δυο σφαιρικά ομοιώματα με λόγο ενεργότητας 2.55:1 σε μηδενική απόσταση από τον κατευθυντήρα για 60 sec λήψης

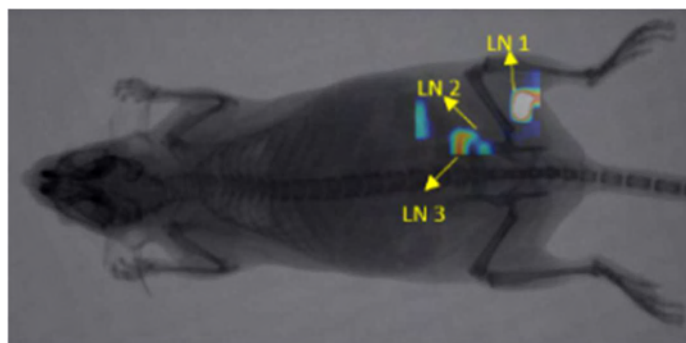
#### Μετρήσεις με πειραματόζωα

Η απεικόνιση του μυός με το  $^{99m}\text{Tc}$ -NanocolI παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.20 με τη  $\gamma$  - κάμερα και στο Σχήμα 7.21 με το  $\gamma$  - probe. Στην εικόνα του Σχήματος 7.20 η κύρια ποσότητα ραδιοφαρμάκου είναι συγκεντρωμένη στο σημείο χορήγησης, ενώ οι λεμφαδένες του μυός διακρίνονται ευκρινώς και είναι σημειωμένοι ως LN1, LN2, LN3 και LN4.



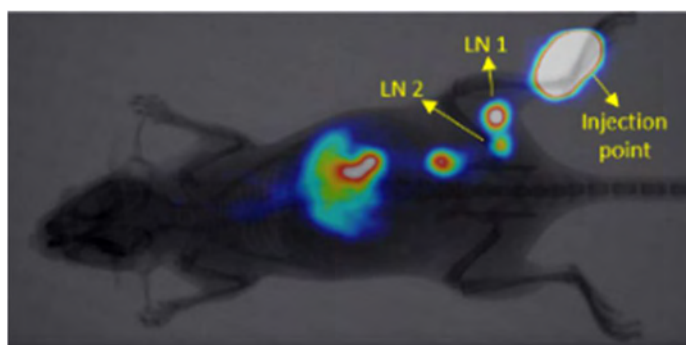
**Σχήμα 7.20.** Σύνθεση ολόσωμης σπινθηρογραφίας και ακτινογραφίας ενός φυσιολογικού μυός με χορήγηση του σκευάσματος  $^{99m}\text{Tc}$ -NanocolI σε χρόνο 30 min p.i. και για 300sec λήψης

Τρεις από τους τέσσερις λεμφαδένες του Σχήματος 7.20 διακρίνονται στο Σχήμα 7.21, το οποίο αντιστοιχεί στην απεικόνιση του μυός με το  $\gamma$  - probe για τον ίδιο χρόνο απεικόνισης. Το σημείο χορήγησης και ο λεμφαδένας LN4 δεν απεικονίζονται λόγω του μικρού πεδίου απεικόνισης του  $\gamma$  - probe.



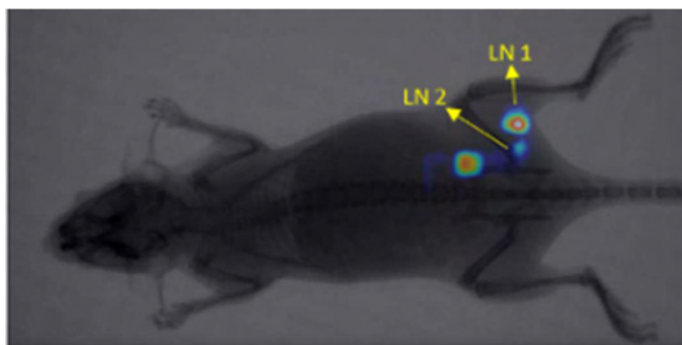
**Σχήμα 7.21.** Σύνθεση σπινθηρογραφήματος με το  $\gamma$  - probe και ακτινογραφίας ενός φυσιολογικού μυός με χορήγηση του σκευάσματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanocoll σε χρόνο 30 min p.i. και για 300sec λήψης

Οι αντίστοιχες εικόνες για το  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DCM40}$  σκεύασμα παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.22 και Σχήμα 7.23. Ομοίως, το σημείο χορήγησης δεν απεικονίζεται με το  $\gamma$  - probe.

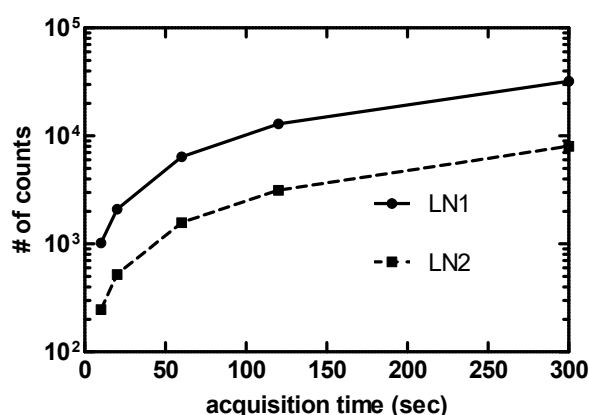


**Σχήμα 7.22.** Σύνθεση ολόσωμης σπινθηρογραφίας και ακτινογραφίας ενός φυσιολογικού μυός με χορήγηση του σκευάσματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DCM40}$  σε χρόνο 30 min p.i. και για 300sec λήψης

Οι λεμφαδένες που υποδεικνύονται στο Σχήμα 7.22 απεικονίστηκαν και με το  $\gamma$  - probe για 10 sec μέχρι και 300 sec λήψης και παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.23, σε σύνθεση με την ακτινογραφία. Το σημείο χορήγησης σε αυτή την απεικόνιση βρίσκεται εκτός πεδίου του  $\gamma$  - probe. Για την ποσοτική ανάλυση των εικόνων, ο αριθμός των κρούσεων των δυο λεμφαδένων καταγράφηκε για χρόνους λήψης 10 sec, 20 sec, 60 sec, 120 sec και 300 sec. Ο αριθμός αυτός αυξάνεται γραμμικά όπως φαίνεται στην γραφική του Σχήματος 7.24, ενώ ο λόγος τους είναι ίσος με 4:1 (LN1:LN2) για όλους τους χρόνους. Η αντίθεση των εικόνων αυξάνεται σχετικά όσο αυξάνεται ο χρόνος λήψης, αλλά η ποιότητα των εικόνων παραμένει ίδια. Συγκρίνοντας τις δυο εικόνες με χρόνους λήψης 300 sec και 10 sec, συμπεραίνουμε ότι ο γιατρός δεν βρίσκει σημαντικές διαφορές, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετική διάγνωση. Τέλος, να σημειωθεί ότι ο συνολικός αριθμός των κρούσεων στις περιοχές των λεμφαδένων που καταγράφηκε με το  $\gamma$  - probe είναι ~20 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον αριθμό των κρούσεων που καταγράφηκε στην ολόσωμη απεικόνιση στις αντίστοιχες περιοχές για τον ίδιο χρόνο λήψης.



**Σχήμα 7.23.** Σύνθεση σπινθηρογραφήματος με το  $\gamma$  - probe και ακτινογραφίας ενός φυσιολογικού μυός με χορήγηση του σκευάσματος  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DCM40}$  σε χρόνο 30 min p.i. και για 10sec λήψης



**Σχήμα 7.24.** Καταγεγραμμένος αριθμός κρούσεων για τους δυο λεμφαδένες για διαφορετικούς χρόνους λήψης με το  $\gamma$  - probe

## 7.9 Συμπεράσματα και συζήτηση

Η πειραματική αξιολόγηση του  $\gamma$  - probe αποτυπώνει υψηλή ευαισθησία και επαρκή χωρική διακριτική ικανότητα για τη χαρτογράφηση του Λ.Φ. και επιβεβαιώνει τα πλεονεκτήματα της ενιαίας δομής κατευθυντήρα-κρυστάλλου, η οποία προέκυψε ως βέλτιστη μέσω των προσομοιώσεων Monte Carlo<sup>196</sup>. Η ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος είναι χειρότερη σε σχέση με άλλα δημοσιευμένα  $\gamma$  - probes για αντίστοιχες εφαρμογές και οφείλεται κυρίως στον αυξημένο αριθμό των σκεδαζόμενων φωτονίων λόγω της ενιαίας δομής κατευθυντήρα-κρυστάλλου και του μικρού ύψους του κατευθυντήρα. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να έχει ενταθεί και λόγω της μεθόδου κατασκευής του συγκεκριμένου κατευθυντήρα. Με τη μέθοδο της 3D εκτύπωσης, η πούδρα βολφραμίου σχηματίζει μια ενιαία δομή, της οποίας η σκληρότητα είναι μικρότερη σε σχέση με την πρωταρχική μορφή του βολφραμίου. Επίσης, το ανακλαστικό υλικό περιφερειακά των ανεξάρτητων σπινθηριστών, που τοποθετήθηκε σε όλους τους κρυστάλλους με το χέρι, μπορεί να είναι λιγότερο από ότι θα έπρεπε να εφαρμοστεί λόγω έλλειψης μεγαλύτερου διάκενου μεταξύ του σπινθηριστή και των τοιχωμάτων του κατευθυντήρα. Η μελέτη εναλλακτικού τρόπου προσθήκης ανακλαστικού υλικού αλλά και διαφορετικού τύπου υλικού μπορεί να εξεταστεί μελλοντικά. Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η ενεργειακή διακριτική ικανότητα του συστήματος δεν επηρεάζει την



ποιότητα της απεικόνισης. Η διερεύνηση των διαφορετικών μεθόδων κατασκευής και η σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με μεθόδους προσομοίωσης αξίζει να μελετηθεί. Τέλος, η εφαρμογή αλγορίθμων διόρθωσης σκέδασης μπορεί να μειώσει τον αριθμό των σκεδαζόμενων φωτονίων, μειώνοντας σχετικά τον αριθμό των συνολικών καταγραφόντων κρούσεων<sup>197</sup>. Ωστόσο, η μεγάλη ευαισθησία του  $\gamma$  - probe, αφήνει περιθώρια για κάτι τέτοιο.

Το μικρό ωφέλιμο πεδίο του  $\gamma$  - probe επιτρέπει την απεικόνιση των πρώτων προσβεβλημένων λεμφαδένων χωρίς την απεικόνιση του σημείου χορήγησης, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την αντίθεση των εικόνων, στις περιπτώσεις όπου τα δυο σημεία είναι πολύ κοντά. Στην κλινική πράξη, ο χρήστης του  $\gamma$  - probe πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένος και εξοικειωμένος ώστε να κατευθύνει τον χειρουργό σωστά σχετικά με τη θέση του Λ.Φ. και των υπόλοιπων λεμφαδένων.

Οι εικόνες των ομοιωμάτων αλλά και των πειραματόζων αποδεικνύουν ότι το  $\gamma$  - probe μπορεί να δώσει ακριβή αποτελέσματα σε πολύ μικρό χρόνο απεικόνισης αλλά και για πολύ χαμηλές ενεργότητες. Η απευθείας τοποθέτηση του  $\gamma$  - probe στο σημείο ενδιαφέροντος και τα 6 mm χωρική διακριτική ικανότητα στα 20 mm απόσταση είναι επαρκή για την χαρτογράφηση του Λ.Φ.<sup>107</sup>. Εάν απαιτηθεί περαιτέρω βελτίωση της χωρικής διακριτικής ικανότητας, μπορεί να αυξηθεί το ύψος του κατευθυντήρα, πχ στα 20 mm, αλλαγή που θα μειώσει την ευαισθησία αλλά διατηρώντας τη και πάλι υψηλότερη από άλλα παρόμοια απεικονιστικά συστήματα. Τροποποιώντας λοιπόν μόνο αυτή την παράμετρο, μπορεί να καθοριστεί η επιθυμητή χωρική διακριτική ικανότητα και ευαισθησία του  $\gamma$  - probe. Ο Πίνακας 7.3 συνοψίζει τις επιδόσεις παρόμοιων συστημάτων που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του Λ.Φ. για τη σύγκριση τους με το  $\gamma$  - probe.

**Πίνακας 7.3.** Συγκεντρωτικός πίνακας επιδόσεων εξειδικευμένων συστημάτων απεικόνισης του Λ.Φ.

System	Energy Resolution @140keV	External Spatial Resolution	Sensitivity (cps/kBq)
$\gamma$ - probe	36%	2.2 mm	1.50
IP Guardian II <sup>111</sup>	20%	2.2 mm	0.21
Sentinella <sup>67</sup>	15%	2.3 mm*	0.1
GammaCAM/OR <sup>113</sup>	-	-	0.06
eZ Scope <sup>114</sup>	8.6%	2.2 mm	0.47
POCI <sup>100</sup>	32 %	3.2 mm	0.29
IHGM <sup>198</sup>	12%	1.8 mm	0.27
CaroliReS <sup>99,107</sup>	47%**	3.0 mm	2.1
SSGC <sup>199,200</sup>	4.2 - 7.8%	1.56 mm	0.30

\* Intrinsic spatial resolution

\*\* Energy resolution at 120 keV

Όσον αφορά μελλοντικές τροποποιήσεις για την αύξηση της ευελιξίας του συστήματος, αξίζει να αναφερθεί ότι η αναπτυξιακή πλακέτα LX9 MicroBoard που χρησιμοποιήθηκε έχει τη δυνατότητα ασύρματης μετάδοσης των σημάτων, ελαχιστοποιώντας τον αριθμό των καλωδίων που απαιτούνται προς τον Η/Υ. Επίσης, το σύστημα τροφοδοσίας του  $\gamma$  - probe μπορεί να αντικατασταθεί από επαναφορτιζόμενη μπαταρία λόγω της χαμηλής του κατανάλωσης και με αυτόν τον τρόπο δεν θα απαιτείται η τροφοδοσία του εντός του χειρουργείου, χαρακτηριστικό επιθυμητό για τη χρήση του κατά τη διάρκεια της επέμβασης, όπως αναφέρεται στη δημοσίευση των Trota et al.<sup>111</sup>. Τέλος, για την κλινική δοκιμή του  $\gamma$  - probe πρέπει να κατασκευαστεί επιπλέον ένα εξωτερικό πλαστικό περίβλημα, το οποίο θα επιτρέπει τον πρακτικό του χειρισμό και θα παρέχει ευκολία στο κράτημα.

Η συγκεκριμένη αξιολόγηση θα μπορούσε να ολοκληρωθεί με μια ευθεία σύγκριση του  $\gamma$  - probe με ένα ακουστικό  $\gamma$  - probe, που χρησιμοποιούνται ευρέως κατά την ενδοχειρουργική εντόπιση των Λ.Φ.. Μέχρι σήμερα, τα απεικονιστικά  $\gamma$  - probes θεωρούνται συμπληρωματικά εργαλεία και δεν έχουν στόχο την αντικατάσταση των ακουστικών  $\gamma$  - probes, τα οποία συμπεριλαμβάνονται στα κλινικά πρωτόκολλα για την χαρτογράφηση του Λ.Φ.. Εντούτοις τα απεικονιστικά  $\gamma$  - probes είναι πολύ χρήσιμα σε κλινικά δύσκολες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, αν ο λεμφαδένας βρίσκεται πολύ κοντά στο σημείο χορήγησης, είναι δύσκολο ο χρήστης του ακουστικού  $\gamma$  - probe να ανιληφθεί τη μικρή διαφορά των κρούσεων του λεμφαδένα από τις κρούσεις του σημείου χορήγησης. Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις που ο λεμφαδένας έχει πολύ μικρή ποσότητα ραδιοφαρμάκου και δεν ξεχωρίζει από τη ραδιενέργεια του υποστρώματος και των περιβαλλόντων ιστών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τα απεικονιστικά  $\gamma$  - probes μπορούν να υπερβούν τους σημερινούς περιορισμούς<sup>201-203</sup>. Τέλος, σημαντικό πλεονέκτημά τους αποτελεί η δυνατότητα απεικόνισης της περιοχής μετά την αφαίρεση των λεμφαδένων αλλά και των ίδιων των λεμφαδένων με αποτέλεσμα την ενίσχυση της βεβαιότητας του χειρουργού για την καθολική αφαίρεση των Λ.Φ., αποτελώντας έτσι ένα συμπληρωματικό εργαλείο αυτού.

## 7.10 Σύνοψη

Το  $\gamma$  - probe που κατασκευάστηκε κατά τη διάρκεια αυτής της διατριβής είναι εξειδικευμένο για την απεικόνιση του Λ.Φ. και προσφέρει ένα συνδυασμό υψηλής ευαισθησίας ( $\sim 1.5 \text{ cps/KBq}$ ) και επαρκούς χωρικής διακριτικής ικανότητας ( $\sim 6 \text{ mm FWHM @ } 20 \text{ mm}$  and  $\sim 10 \text{ mm FWHM @ } 50 \text{ mm}$  απόσταση αντικειμένου-κατευθυντήρα). Από όσο είναι γνωστό στη βιβλιογραφία, είναι το μοναδικό  $\gamma$  - probe που βασίζεται στον PSPMT R8900-00-C-12. Το μήκος του  $\gamma$  - probe είναι  $\sim 10 \text{ cm}$  και ζυγίζει  $\sim 1 \text{ kg}$ . Το μικρό του μέγεθος και η χαμηλή κατανάλωση των ηλεκτρονικών και του συστήματος απόκτησης δεδομένων μπορούν να μειώσουν το μέγεθος του συνολικού συστήματος και συνεπώς το καθιστούν κατάλληλο για χρήση και απεικόνιση των «ύποπτων» περιοχών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Μέρος αυτού του κεφαλαίου αποτελούν οι δημοσιεύσεις στο περιοδικό Journal of Instrumentation (JINST) με τίτλο «*Optimization of a gamma imaging probe for axillary sentinel lymph mapping*», doi: 10.1088/1748-0221/7/09/P09010<sup>196</sup> και στο περιοδικό Nuclear Medicine Communications (NMC) με τίτλο «*λ-eye: a high-sensitivity  $\gamma$ -imaging probe for axillary sentinel lymph node mapping*», doi: 10.1097/MNM.0000000000000546<sup>204</sup>. Επίσης, τμήματα της εργασίας παρουσιάστηκαν σε δυο διεθνή συνέδρια με τίτλους «*Evaluation of an imaging gamma probe*

*based on R8900U-00-C12 PSPMT», 2011 IEEE NSS/MIC, Valencia, Spain<sup>205</sup> και «Improving sensitivity in a scintigraphic SNL probe using fast scintillators coupled to SiPMs arrays», 2013 II MEDAMI, Palma de Mallorca, Spain. Τέλος, η κατασκευή και η τελική αξιολόγηση του  $\gamma$  – probe κατατέθηκε στο συνέδριο European Association of Nuclear Medicine (EANM) που θα διεξαχθεί στον Οκτώβριο του 2016 στην Βαρκελώνη.*

*Κατασκευή γ - probe πεδίου 25 x 25 mm<sup>2</sup>*

## Κεφάλαιο 8 Συμπεράσματα – Μελλοντικές Προοπτικές

### 8.1 Συμπεράσματα

Η μοριακή απεικόνιση με την χρήση τεχνικών ραδιοϊσοτοπικής απεικόνισης αναμένεται ότι θα κατέχει όλο και σημαντικότερη θέση στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία πλήθους ασθενειών σε κλινικό επίπεδο αλλά και στην προκλινική έρευνα για την ανάπτυξη και αξιολόγηση νέων ραδιοσκευασμάτων και λοιπών βιομορίων, διαγνωστικού και θεραπευτικού χαρακτήρα. Η σχεδίαση και κατασκευή εξειδικευμένων συστημάτων απεικόνισης επιτρέπει τη βέλτιστη αξιοποίηση των ραδιοσκευασμάτων καθώς επιτρέπει την απεικόνιση μικρών δομών και οργάνων με υψηλή ποιότητα εικόνας και δυνατότητα ποσοτικής ανάλυσης. Κάθε εξειδικευμένο σύστημα προορίζεται για ένα συγκεκριμένο εύρος εφαρμογών και γι' αυτό το λόγο απαιτείται ο εκ των προτέρων καθορισμός των πιθανών εφαρμογών, καθώς και οι απαιτήσεις του τελικού χρήστη για τη βελτιστοποίηση των συστημάτων και την κατάλληλη επιλογή των ανιχνευτών και τεχνικών λήψης και επεξεργασίας δεδομένων.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκε αναλυτικά η δομή εξειδικευμένων συστημάτων σπινθηρογραφίας, καθώς και η επίδραση της λειτουργίας των επιμέρους τμημάτων στη συνολική απόδοση των απεικονιστικών συστημάτων. Επίσης, μελετήθηκαν ιδιαιτέρως τα ηλεκτρονικά κυκλώματα των εξειδικευμένων  $\gamma$  – καμερών βασισμένων σε PSPMTs, καθώς η σχεδίαση και υλοποίησή τους εξαρτάται από τον σπινθηριστή επιλογής, τον τύπο του PSPMT και των ADC του συστήματος.

Η αρχική προσέγγιση του εσωτερικού των εξειδικευμένων  $\gamma$  – καμερών πραγματοποιήθηκε με την  $\gamma$  – κάμερα του Κεφαλαίου 4, η οποία είναι ένα από τα πρώτα συστήματα σπινθηρομαστογραφίας που παρουσιάστηκαν διεθνώς και αποτέλεσε ανοικτό σύστημα εκπαίδευσης. Επιπρόσθετα αναπτυχθήκαν τα απαραίτητα λογισμικά για τη βαθμονόμηση του συστήματος και διόρθωση των εικόνων, τα οποία με την κατάλληλη παραμετροποίηση εφαρμόζονται και στα υπόλοιπα συστήματα που κατασκευάστηκαν. Τέλος, για τη συγκεκριμένη  $\gamma$  – κάμερα πραγματοποιήθηκε θεωρητική μελέτη βάσει προσομοιώσεων για τα απεικονιστικά όρια του συστήματος (μέγεθος και ενεργότητα όγκου εντός του μαστού).

Εν συνεχεία, μελετώντας τα χαρακτηριστικά του PSPMT H8500 και των ηλεκτρονικών κυκλωμάτων που δύναται να εφαρμοστούν στο Κεφάλαιο 5, σχεδιάστηκε και κατασκευάστηκε σπινθηρογραφική κάμερα πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$  για την ολόσωμη απεικόνιση πειραματόζων (Κεφάλαιο 6). Η συγκεκριμένη  $\gamma$  – κάμερα αξιολογήθηκε με ομοιώματα για τη μέτρηση των επιδόσεων της αλλά και με την απεικόνιση πειραματόζων με τη χορήγηση κλινικών ραδιοσκευασμάτων για την απεικόνιση οστών (HDP, MDP), νεφρών (DMSA), πνευμόνων (MAA) και καρδιάς (SestaMIBI).

Η διδακτορική διατριβή ολοκληρώνεται με τη σχεδίαση και την κατασκευή ενός  $\gamma$  – probe υψηλής ευαισθησίας, πεδίου  $25 \times 25 \text{ mm}^2$ , βελτιστοποιημένου για την απεικόνιση των Λ.Φ. κατά τη διεγχειρητική τους αφαίρεση. Ομοίως, το  $\gamma$  – probe αξιολογήθηκε με ομοιώματα για τη μέτρηση των επιδόσεων του αλλά και με την σπινθηρογραφική απεικόνιση πειραματόζων με τη χρήση του κλινικού ραδιοσκευάσματος  $^{99\text{m}}\text{Tc-NanocolI}$  και του ερευνητικού παραγώγου

$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DCM40}$  για την απεικόνιση των λεμφαδένων. Σε όλες τις περιπτώσεις η απεικόνιση των λεμφαδένων εντός του πειραματόζωου ήταν επιτυχής σε πολύ μικρό χρόνο απεικόνισης (<10 sec).

## 8.2 Μελλοντικές προοπτικές

Οι εφαρμογές της μοριακής απεικόνισης διευρύνονται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Τα εξειδικευμένα απεικονιστικά συστήματα αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο για την πρόοδο της μοριακής έρευνας καθώς με την ανάπτυξη της τεχνολογίας μπορούν και προσφέρουν υψηλές επιδόσεις και κατά συνέπεια σημαντικές in-vivo πληροφορίες για τον υπο-εξέταση οργανισμό. Το διεθνές ενδιαφέρον στρέφεται κυρίως προς την κατεύθυνση των εξειδικευμένων απεικονιστικών συστημάτων, τα οποία πέρα από τις υψηλές επιδόσεις πρέπει να συνδυάζουν την απλότητα και το χαμηλό κόστος, ενώ ιδιαίτερο είναι το ενδιαφέρον για συμβατότητα με τα συστήματα MRI.

Η συγκεκριμένη διδακτορική μελέτη δύναται να συνεχιστεί με τη μελέτη νέων υλικών, όπως διαφορετικών σπινθηριστών καλύτερων επιδόσεων ή SiPMs που είναι μικρότεροι και έχουν μαγνητική συμβατότητα, αλλά και την έρευνα στην ελάττωση του κόστους και του μεγέθους, που θα αυξήσουν τη δυνατότητα κλινικής αποδοχής.

Για την σπινθηρογραφική  $\gamma$  – κάμερα πεδίου  $50 \times 100 \text{ mm}^2$ , μια επιπρόσθετη αναβάθμιση αποτελεί η δυνατότητα τομογραφικής απεικόνισης. Στο συγκεκριμένο σύστημα δύναται να προστεθεί ένα περιστρεφόμενο κρεβάτι για την περιστροφή του δείγματος σε αντίθεση με την περιστροφή του συστήματος. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται ελαχιστοποίηση του κόστους και του μεγέθους του συστήματος και ταυτόχρονα η λήψη τομογραφικών εικόνων, χωρίς σημαντικές προσθήκες στο σύστημα, τόσο από άποψη τεχνική, όσο και οικονομική.

Τέλος, όσον αφορά το  $\gamma$  – probe πεδίου  $25 \times 25 \text{ mm}^2$ , η κλινική του μελέτη κρίνεται απαραίτητη και σχεδιάζεται να ξεκινήσει τους επόμενους μήνες. Λόγω των καθυστερήσεων στην παραλαβή των υλικών για την κατασκευή του, δεν ήταν δυνατή η δοκιμή του  $\gamma$  – probe σε κλινικό επίπεδο εντός του χρονικού ορίου της διδακτορικής διατριβής. Τα αποτελέσματα όμως από τη μελέτη με τα πειραματόζωα είναι πολύ ενθαρρυντικά για τη συνέχιση της αξιολόγησης του  $\gamma$  – probe σε πιο απαιτητικές κλινικές εφαρμογές. Για το σκοπό αυτό, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και επιπλέον θέματα που αφορούν την απλότητα χρήσης (κυρίως από άποψη λογισμικού), προστασίας του ασθενούς, αλλά και τυχόν ζητημάτων βιοηθικής που εγείρονται στα πλαίσια μιας κλινικής μελέτης.



## Βιβλιογραφία

- 1 Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. *Radiology* 2001; **219**: 316–333.
- 2 Kherlopian AR, Song T, Duan Q, Neimark MA, Po MJ, Gohagan JK *et al.* A review of imaging techniques for systems biology. *BMC Syst Biol* 2008; **2**: 74.
- 3 Me P. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2000; **41**: 661–681.
- 4 Qin C, Zhu S, Tian J. New Optical Molecular Imaging Systems. *Curr Pharm Biotechnol* 2010; **11**: 620–627.
- 5 Culver J, Akers W, Achilefu S. Multimodality Molecular Imaging with Combined Optical and SPECT/PET Modalities. *J Nucl Med* 2008; **49**: 169–172.
- 6 Kircher MF, Mahmood U, King RS, Weissleder R, Josephson L. A Multimodal Nanoparticle for Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Intraoperative Optical Brain Tumor Delineation. *Cancer Res* 2003; **63**: 8122–8125.
- 7 Pichler BJ, Kolb A, Nägele T, Schlemmer H-P. PET/MRI: Paving the Way for the Next Generation of Clinical Multimodality Imaging Applications. *J Nucl Med* 2010; **51**: 333–336.
- 8 James ML, Gambhir SS. A Molecular Imaging Primer: Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiol Rev* 2012; **92**: 897–965.
- 9 Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev* 2003; **17**: 545–580.
- 10 Weissleder R. Molecular imaging in cancer. *Science* 2006; **312**: 1168–1171.
- 11 Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature* 2008; **452**: 580–589.
- 12 Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2003; **2**: 123–131.
- 13 Jaffer FA, Weissleder R. Molecular imaging in the clinical arena. *JAMA* 2005; **293**: 855–862.
- 14 Osborn EA, Jaffer FA. Advances in molecular imaging of atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2008; **23**: 620–628.
- 15 Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991; **7**: 1–30.
- 16 Blamire AM. The technology of MRI--the next 10 years? *Br J Radiol* 2008; **81**: 601–617.
- 17 Cunha L, Horvath I, Ferreira S, Lemos J, Costa P, Vieira D *et al.* Preclinical imaging: an essential ally in modern biosciences. *Mol Diagn Ther* 2014; **18**: 153–173.

- 18 O'Farrell AC, Shnyder SD, Marston G, Coletta PL, Gill JH. Non-invasive molecular imaging for preclinical cancer therapeutic development. *Br J Pharmacol* 2013; **169**: 719–735.
- 19 De Leon-Rodriguez LM, Lubag AJM, Malloy CR, Martinez GV, Gillies RJ, Sherry AD. Responsive MRI Agents for Sensing Metabolism in Vivo. *Acc Chem Res* 2009; **42**: 948–957.
- 20 Jezzard P, Buxton RB. The clinical potential of functional magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2006; **23**: 787–793.
- 21 Poll-The BT, Gärtner J. Clinical diagnosis, biochemical findings and MRI spectrum of peroxisomal disorders. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* 2012; **1822**: 1421–1429.
- 22 Houssami N, Hayes DF. Review of Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Breast Cancer: Should MRI Be Performed on All Women with Newly Diagnosed, Early Stage Breast Cancer? *CA Cancer J Clin* 2009; **59**: 290–302.
- 23 Cammoun D, Davis KA, Hendee WR. Clinical Applications of Magnetic Resonance Imaging—Current Status. *West J Med* 1985; **143**: 793–803.
- 24 Davis JT, Kwatra N, Schooler GR. Pediatric whole-body MRI: A review of current imaging techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2016; : n/a-n/a.
- 25 Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S *et al.* State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology* 2015; **57**: 441–467.
- 26 Chatham JC, Blackband SJ. Nuclear magnetic resonance spectroscopy and imaging in animal research. *ILAR J Natl Res Counc Inst Lab Anim Resour* 2001; **42**: 189–208.
- 27 Li J, Chaudhary A, Chmura SJ, Pelizzari C, Rajh T, Wietholt C *et al.* A novel functional CT contrast agent for molecular imaging of cancer. *Phys Med Biol* 2010; **55**: 4389–4397.
- 28 Popovtzer R, Agrawal A, Kotov NA, Popovtzer A, Balter J, Carey TE *et al.* Targeted Gold Nanoparticles Enable Molecular CT Imaging of Cancer. *Nano Lett* 2008; **8**: 4593–4596.
- 29 Reuveni T, Motiei M, Romman Z, Popovtzer A, Popovtzer R. Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer: an in vivo study. *Int J Nanomedicine* 2011; **6**: 2859–2864.
- 30 Ng K, Liu Y. Therapeutic ultrasound: Its application in drug delivery. *Med Res Rev* 2002; **22**: 204–223.
- 31 Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A Review of Therapeutic Ultrasound: Biophysical Effects. *Phys Ther* 2001; **81**: 1351–1358.
- 32 Deshpande N, Pysz MA, Willmann JK. Molecular ultrasound assessment of tumor angiogenesis. *Angiogenesis* 2010; **13**: 175–188.
- 33 Deshpande N, Needles A, Willmann JK. Molecular ultrasound imaging: current status and future directions. *Clin Radiol* 2010; **65**: 567–581.

- 34 Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, Klibanov AL, Kaul S, Shaffrey ME *et al.* Imaging Tumor Angiogenesis With Contrast Ultrasound and Microbubbles Targeted to  $\alpha v\beta 3$ . *Circulation* 2003; **108**: 336–341.
- 35 Schmolze DB, Standley C, Fogarty KE, Fischer AH. Advances in microscopy techniques. *Arch Pathol Lab Med* 2011; **135**: 255–263.
- 36 Fero M, Pogliano K. Automated quantitative live cell fluorescence microscopy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; **2**: a000455.
- 37 Chudakov DM, Matz MV, Lukyanov S, Lukyanov KA. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol Rev* 2010; **90**: 1103–1163.
- 38 Muzzey D, van Oudenaarden A. Quantitative time-lapse fluorescence microscopy in single cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2009; **25**: 301–327.
- 39 Payne CK. Imaging gene delivery with fluorescence microscopy. *Nanomed* 2007; **2**: 847–860.
- 40 Hickson J. In vivo optical imaging: preclinical applications and considerations. *Urol Oncol* 2009; **27**: 295–297.
- 41 Hellebust A, Richards-Kortum R. Advances in molecular imaging: targeted optical contrast agents for cancer diagnostics. *Nanomed* 2012; **7**: 429–445.
- 42 Cohen R, Stammes MA, de Roos IH, Stigter-van Walsum M, Visser GW, van Dongen GA. Inert coupling of IRDye800CW to monoclonal antibodies for clinical optical imaging of tumor targets. *EJNMMI Res* 2011; **1**: 31.
- 43 Wernick MN, Aarsvold JN. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. Academic Press, 2004.
- 44 Johannes C, E PM. POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY SCANNING: Current and Future Applications. 2002. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.104028.
- 45 Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology* 2004; **231**: 305–332.
- 46 Cherry SR, Gambhir SS. Use of Positron Emission Tomography in Animal Research. *ILAR J* 2001; **42**: 219–232.
- 47 Weissleder R. Scaling down imaging: molecular mapping of cancer in mice. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 11–18.
- 48 Phelps ME, Chatziioannou A, Cherry S, Gambhir S. Molecular imaging of biological processes from microPET in mice to PET in patients. In: *2002 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, 2002. Proceedings.* 2002, pp 1–9.
- 49 Wang Y, Seidel J, Tsui BMW, Vaquero JJ, Pomper MG. Performance Evaluation of the GE Healthcare eXplore VISTA Dual-Ring Small-Animal PET Scanner. *J Nucl Med* 2006; **47**: 1891–1900.

- 50 Paigen K. A miracle enough: the power of mice. *Nat Med* 1995; **1**: 215–220.
- 51 Chien KR. Genes and physiology: molecular physiology in genetically engineered animals. *J Clin Invest* 1996; **97**: 901–909.
- 52 Chatziioannou AF. Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; **29**: 98–114.
- 53 Solon EG, Balani SK, Lee FW. Whole-body autoradiography in drug discovery. *Curr Drug Metab* 2002; **3**: 451–462.
- 54 Singh M, Waluch V. Physics and instrumentation for imaging in-vivo drug distribution. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; **41**: 7–20.
- 55 Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 9226–9233.
- 56 Groch MW, Erwin WD. SPECT in the year 2000: basic principles. *J Nucl Med Technol* 2000; **28**: 233–244.
- 57 Wolf W. Introduction and overview of noninvasive drug monitoring. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; **41**: 1–5.
- 58 Wirrwar A, Schramm N, Vosberg H, Müller-Gärtner HW. High resolution SPECT in small animal research. *Rev Neurosci* 2001; **12**: 187–193.
- 59 Del Guerra A, Belcari N. Advances in animal PET scanners. *Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR* 2002; **46**: 35–47.
- 60 Strand SE, Ivanovic M, Erlandsson K, Franceschi D, Button T, Sjögren K *et al.* Small animal imaging with pinhole single-photon emission computed tomography. *Cancer* 1994; **73**: 981–984.
- 61 Islamian JP, Azazrm A, Mahmoudian B, Gharapapagh E. Advances in Pinhole and Multi-Pinhole Collimators for Single Photon Emission Computed Tomography Imaging. *World J Nucl Med* 2015; **14**: 3–9.
- 62 Miwa K, Inubushi M, Takeuchi Y, Katafuchi T, Koizumi M, Saga T *et al.* Performance characteristics of a novel clustered multi-pinhole technology for simultaneous high-resolution SPECT/PET. *Ann Nucl Med* 2015; **29**: 460–466.
- 63 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; **61**: 69–90.
- 64 Schillaci O, Buscombe JR. Breast scintigraphy today: indications and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; **31**: S35–S45.
- 65 Brem RF, Schoonjans JM, Kieper DA, Majewski S, Goodman S, Civelek C. High-resolution scintimammography: a pilot study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2002; **43**: 909–915.

- 66 Vidal-Sicart S, Vermeeren L, Solà O, Paredes P, Valdés-Olmos RA. The use of a portable gamma camera for preoperative lymphatic mapping: a comparison with a conventional gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; **38**: 636–641.
- 67 Sánchez F, Fernández MM, Giménez M, Benlloch JM, Rodríguez-Alvarez MJ, García de Quirós F *et al.* Performance tests of two portable mini gamma cameras for medical applications. *Med Phys* 2006; **33**: 4210–4220.
- 68 A. Soluri RS. Imaging probe for breast cancer localization. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2003; : 114–121.
- 69 Levin CS. Detector design issues for compact nuclear emission cameras dedicated to breast imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2003; **497**: 60–74.
- 70 Pani R, De Vincentis G, Scopinaro F, Pellegrini R, Soluri A, Weinberg IN *et al.* Dedicated gamma camera for single photon emission mammography (SPEM). In: *IEEE Nuclear Science Symposium, 1997*. 1997, pp 1615–1619 vol.2.
- 71 Rachel F Brem JAR. Occult breast cancer: Scintimammography with high-resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer. *Radiology* 2005; **237**: 274–80.
- 72 Raylman RR, Majewski S, Smith MF, Proffitt J, Hammond W, Srinivasan A *et al.* The positron emission mammography/tomography breast imaging and biopsy system (PEM/PET): design, construction and phantom-based measurements. *Phys Med Biol* 2008; **53**: 637–653.
- 73 Weisenberger AG, Wojcik R, Bradley EL, Brewer P, Majewski S, Qian J *et al.* SPECT-CT system for small animal imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003; **50**: 74–79.
- 74 Williams MB, Judy PG, More MJ, Harvey JA, Majewski S, Proffitt J *et al.* Tomographic Dual Modality Breast Scanner. In: Krupinski EA (ed). *Digital Mammography*. Springer Berlin Heidelberg, 2008, pp 99–107.
- 75 Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R *et al.* A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2000; **41**: 1369–1379.
- 76 Schmidt C. Molecular Breast Imaging: Potential New Tool for Detecting Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 1568–1570.
- 77 Brem RF, Kieper DA, Rapelyea JA, Majewski S. Evaluation of a high-resolution, breast-specific, small-field-of-view gamma camera for the detection of breast cancer. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2003; **497**: 39–45.
- 78 Povoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, O'Malley DM, Hinkle GH, Hall NC *et al.* A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009; **7**: 11.
- 79 Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NNK, Berman C, Durand K *et al.* Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer. *Annu Rev Med* 2000; **51**: 525–542.

- 80 Pani R, Pellegrini R, Betti M, De Vincentis G, Cinti MN, Bennati P *et al.* Clinical evaluation of pixellated NaI:TI and continuous LaBr<sub>3</sub>:Ce, compact scintillation cameras for breast tumors imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2007; **571**: 475–479.
- 81 Kieper D, Majewski S, Kross B, Popov V, Weisenberger AG, Welch B *et al.* Optimization of breast imaging procedure with dedicated compact gamma cameras. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2003; **497**: 168–173.
- 82 Hruska CB, O'Connor MK. A Monte Carlo Model for Energy Spectra Analysis in Dedicated Nuclear Breast Imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 2008; **55**: 491–500.
- 83 Zaidi H, Tsui BMW. Review of Computational Anthropomorphic Anatomical and Physiological Models. *Proc IEEE* 2009; **97**: 1938–1953.
- 84 BNMS - Sentinel Node localisation. 2009.<http://www.bnms.org.uk/procedures-guidelines/bnms-clinical-guidelines/sentinel-node-localisation.html> (accessed 9 Apr2016).
- 85 Morton DL, Wen D, Wong JH, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; **127**: 392–399.
- 86 Cousins A, Thompson SK, Wedding AB, Thierry B. Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging. *Biotechnol Adv* 2014; **32**: 269–279.
- 87 Mathelin C, Croce S, Brasse D, Gairard B, Gharbi M, Andriamisandratsoa N *et al.* Methylene Blue Dye, an Accurate Dye for Sentinel Lymph Node Identification in Early Breast Cancer. *Anticancer Res* 2009; **29**: 4119–4125.
- 88 Bennett JJ, Department of Surgery, University of Chicago Hospitals. Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer and Melanoma. *Oncol Hematol Rev US* 2006; **0**: 16.
- 89 Cordoba O, Perez-Ceresuela F, Espinosa-Bravo M, Cortadellas T, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R *et al.* Detection of sentinel lymph node in breast cancer recurrence may change adjuvant treatment decision in patients with breast cancer recurrence and previous axillary surgery. *The Breast* 2014; **23**: 460–465.
- 90 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Dissection in Breast Cancer: Results in a Large Series. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 368–373.
- 91 Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C *et al.* Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004; **85**: 102–111.
- 92 Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 7703–7720.



- 93 Borgstein P, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymphnode in breast cancer. *The Lancet* 1997; **349**: 1668–1669.
- 94 Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F *et al.* Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. *J Surg Oncol* 2000; **74**: 61–68.
- 95 Collins CD. The sentinel node in breast cancer: an update. *Cancer Imaging* 2005; **5**: S3–S9.
- 96 Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A *et al.* Results of Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Are Predictive of Identification of Axillary Sentinel Lymph Nodes. *World J Surg* 2005; **30**: 55–62.
- 97 Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998; **25**: 1224–1231.
- 98 Britten AJ. A method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node localisation. *Eur J Nucl Med* 1999; **26**: 76–83.
- 99 Salvador S, Bekaert V, Mathelin C, Guyonnet JL, Huss D. An operative gamma camera for sentinel lymph node procedure in case of breast cancer. *J Instrum* 2007; **2**: P07003.
- 100 Pitre S, Ménard L, Ricard M, Solal M, Garbay J-R, Charon Y. A hand-held imaging probe for radio-guided surgery: physical performance and preliminary clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; **30**: 339–343.
- 101 Fernández MM, Benlloch JM, Cerdá J, Escat B, Giménez EN, Giménez M *et al.* A flat-panel-based mini gamma camera for lymph nodes studies. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2004; **527**: 92–96.
- 102 Kopelman D, Blevis I, Iosilevsky G, Reznik A, Chaikov A, Weiner N *et al.* A newly developed intra-operative gamma camera: performance characteristics in a laboratory phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; **32**: 1217–1224.
- 103 Ortega J, Ferrer-Rebolleda J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; **34**: 165–169.
- 104 Soluri A, Trotta C, Scopinaro F, Tofani A, D'Alessandria C, Pasta V *et al.* Radioisotope guided surgery with imaging probe, a hand-held high-resolution gamma camera. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2007; **583**: 366–371.
- 105 Olcott P, Pratz G, Johnson D, Mansouri M, Mittra E, Levin C. Clinical feasibility of a high sensitivity intra-operative hand-held gamma camera (IHGC) for sentinel lymph node biopsy (SLNB). *Soc Nucl Med Annu Meet Abstr* 2009; **50**: 510.

- 106 Mathelin C, Piqueras I, Guyonnet J-L. Performances of a new prototype handheld scintillating probe for the search of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2006; **32**: 24–28.
- 107 Mathelin C, Salvador S, Bekaert V, Croce S, Andriamisandratsoa N, Liégeois P *et al.* A new intraoperative gamma camera for the sentinel lymph node procedure in breast cancer. *Anticancer Res* 2008; **28**: 2859–2864.
- 108 Daghighian F, Mazziotta JC, Hoffman EJ, Shenderov P, Eshaghian B, Siegel S *et al.* Intraoperative beta probe: a device for detecting tissue labeled with positron or electron emitting isotopes during surgery. *Med Phys* 1994; **21**: 153–157.
- 109 Garibaldi F, De Leo R, Ranieri A, Loddo F, Floresta M, Tamma C *et al.* TOPEM: A multimodality probe (PET TOF, MRI, and MRS) for diagnosis and follow up of prostate cancer. In: *2010 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*. 2010, pp 2442–2444.
- 110 Jefferson Lab. [https://www.jlab.org/div\\_dept/detector/surgeon.html](https://www.jlab.org/div_dept/detector/surgeon.html). .
- 111 Trotta C, Massari R, Palermo N, Scopinaro F, Soluri A. New high spatial resolution portable camera in medical imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2007; **577**: 604–610.
- 112 Casella C, Rossini P, Cappelli C, Nessi C, Nascimbeni R, Portolani N. Radioguided Parathyroidectomy with Portable Mini Gamma-Camera for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2015; **2015**: e134731.
- 113 Aarsvod JN, Greene CM, Mintzer RA, Grant SF, Styblo TM, Alazraki NP *et al.* Intraoperative gamma imaging of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB* 2006; **21 Suppl 1**: 76–79.
- 114 Abe A, Takahashi N, Lee J, Oka T, Shizukuishi K, Kikuchi T *et al.* Performance evaluation of a hand-held, semiconductor (CdZnTe)-based gamma camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; **30**: 805–811.
- 115 Mandai S, Charbon E. Multi-channel digital SiPMs: Concept, analysis and implementation. In: *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. 2012, pp 1840–1844.
- 116 Frach T, Prescher G, Degenhardt C, de Gruyter R, Schmitz A, Ballizany R. The digital silicon photomultiplier #x2014; Principle of operation and intrinsic detector performance. In: *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*. 2009, pp 1959–1965.
- 117 Georgiou M, Borghi G, Spirou SV, Loudos G, Schaart DR. First performance tests of a digital photon counter (DPC) array coupled to a CsI(Tl) crystal matrix for potential use in SPECT. *Phys Med Biol* 2014; **59**: 2415–2430.
- 118 Schug D, Duppenbecker PM, Gebhardt P, Weissler B, Zwaans B, Kiessling F *et al.* First evaluations of the neighbor logic of the digital SiPM tile. In: *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. 2012, pp 2817–2819.

- 119 Anger HO. Scintillation Camera. *Rev Sci Instrum* 1958; **29**: 27–33.
- 120 Kume H, Suzuki S, Takeuchi J, Oba K. Newly Developed Photomultiplier Tubes with Position Sensitivity Capability. *IEEE Trans Nucl Sci* 1985; **32**: 448–452.
- 121 Hamamatsu Photonics. Position sensitive photomultiplier tubes with a crossed-wire anode R2486 series. 1989.[http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R2486\\_TPMH1206E.pdf](http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R2486_TPMH1206E.pdf).
- 122 Blazek K, De Notaristefani F, Maly P, Pani R, Pellegrini R, Pergola A *et al.* YAP multi-crystal gamma camera prototype. *IEEE Trans Nucl Sci* 1995; **42**: 1474–1482.
- 123 Pani R, Pellegrini R, Soluri A, De Vincentis G, Scafè R, Pergola A. Single photon emission imaging by position sensitive PMT. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 1998; **409**: 524–528.
- 124 Grigoriev D, Johnson O, Worstell W, Zavarzin V. Characterization of a new multianode PMT for optical fiber readout at low-level light intensity. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997; **44**: 990–993.
- 125 Pani R, Scafè R, Pellegrini R, Soluri A, Trotta G, Indovina L *et al.* Scintillation arrays characterization for photon emission imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2002; **477**: 72–76.
- 126 Nagai S, Watanabe M, Shimo H, Liu H, Yoshizawa Y. A new compact position-sensitive PMT for scintillation detectors. In: *1998 IEEE Nuclear Science Symposium, 1998. Conference Record.* 1998, pp 199–203.
- 127 Hamamatsu Photonics. R5900U-00-C8. 1998.<http://nedelec.web.cern.ch/nedelec/UHE/hardware/R5900-C8.pdf>.
- 128 Pani R, Soluri A, Scafè R, Pergola A, Pellegrini R, De Vincentis G *et al.* Multi-PSPMT scintillation camera. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999; **46**: 702–708.
- 129 Hamamatsu Photonics. Flat panel type multianode pmt assembly H8500 series. 2011.<http://www.phys.hawaii.edu/~idlab/taskAndSchedule/fDIRC/H8500.pdf>.
- 130 Hilger Crystals. BGO scintillators. 2013.<http://www.hilger-crystals.co.uk/properties.asp?material=1>.
- 131 Hamamatsu Photonics. Position Sensitive Photomultiplier R3292. 2008.[http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R3292\\_TPMH1238E.pdf](http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R3292_TPMH1238E.pdf).
- 132 MechTronics. Spectroscopy Amplifier. 1998.[http://www.mech-tronics.com/f\\_ni514.htm](http://www.mech-tronics.com/f_ni514.htm).
- 133 FAST ComTec. ADC model 7074. 2005.<http://www.fastcomtec.com/ftp/manuals/7074doc.pdf>.
- 134 FAST ComTec. Multiparameter Analyzer MPA-3. 2012.<http://www.fastcomtec.com/fwww/datashee/mpa/mpa3.pdf>.

- 135 Zhang Q, Lu Y, Yang K, Ren Q. Position mapping and a uniformity correction method for small-animal SPECT based on connected regional recognition. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2013; **704**: 1–6.
- 136 Jeong MH, Choi Y, Chung YH, Song TY, Jung JH, Hong KJ *et al*. Performance improvement of small gamma camera using NaI(Tl) plate and position sensitive photo-multiplier tubes. *Phys Med Biol* 2004; **49**: 4961–4970.
- 137 National Electrical Manufacturers Association. NEMA standards publication NU 1–1994. Performance measurements of scintillation cameras. 1994.
- 138 Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D *et al*. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol* 2004; **49**: 4543.
- 139 Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P *et al*. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys Med Biol* 2011; **56**: 881–901.
- 140 Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW *et al*. Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1989; **30**: 301–311.
- 141 Maublant J, de Latour M, Mestas D, Clemenson A, Charrier S, Feillel V *et al*. Technetium-99m-sestamibi uptake in breast tumor and associated lymph nodes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1996; **37**: 922–925.
- 142 Cinti MN, Pani R, Garibaldi F, Pellegrini R, Betti M, Lanconelli N *et al*. Custom breast phantom for an accurate tumor SNR analysis. *IEEE Trans Nucl Sci* 2004; **51**: 198–204.
- 143 Loudos G, Sakelios N, Giokaris N, Nikita K, Uzunoglu N, Maintas D. A modification of the dual energy window subtraction method for scatter compensation in pixelized scintillators for SPECT. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2004; **527**: 145–150.
- 144 Buvat I, De Sousa MC, Di Paola M, Ricard M, Lumbroso J, Aubert B. Impact of scatter correction in planar scintimammography: a phantom study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1998; **39**: 1590–1596.
- 145 Buvat I, Laffont S, Le Cloirec J, Bourguet P, Di Paola R. Importance of the choice of the collimator for the detection of small lesions in scintimammography: a phantom study. *Phys Med Biol* 2001; **46**: 1343–1355.
- 146 O'Connor MK, Phillips SW, Hruska CB, Rhodes DJ, Collins DA. Molecular breast imaging: advantages and limitations of a scintimammographic technique in patients with small breast tumors. *Breast J* 2007; **13**: 3–11.
- 147 Majewski S, Kieper D, Curran E, Keppel C, Kross B, Palumbo A *et al*. Optimization of dedicated scintimammography procedure using detector prototypes and compressible phantoms. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001; **48**: 822–829.

- 148 Saripan MI, Saad WHM, Hashim S, Mahmud R, Nordin AJ, Mahdi MA. Monte Carlo Simulation on Breast Cancer Detection Using Wire Mesh Collimator Gamma Camera. *IEEE Trans Nucl Sci* 2009; **56**: 1321–1324.
- 149 Belcarì N, Del Guerra A, Camarda M, Spontoni L, Vecchio S, Bennati P *et al.* Tomographic approach to single-photon breast cancer imaging with a dedicated dual-head camera with VAOR (SPEMT): Detector characterization. In: *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2007. NSS '07*. 2007, pp 2901–2905.
- 150 Weinmann AL, Hruska CB, O'Connor MK. Design of optimal collimation for dedicated molecular breast imaging systems. *Med Phys* 2009; **36**: 845–856.
- 151 Gruber GJ, Moses WW, Derenzo SE. Monte Carlo simulation of breast tumor imaging properties with compact, discrete gamma cameras. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999; **46**: 2119–2123.
- 152 Hruska CB, O'Connor MK. CZT detectors: How important is energy resolution for nuclear breast imaging? *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB* 2006; **21 Suppl 1**: 72–75.
- 153 Pani R, Scopinaro F, Pellegrini R, Soluri A, Weinberg IN, De Vincentis G. The role of Compton background and breast compression on cancer detection in scintimammography. *Anticancer Res* 1997; **17**: 1645–1649.
- 154 Williams MB, Williams MB, Goode AR, Galbis-Reig V, Majewski S, Weisenberger AG *et al.* Performance of a PSPMT based detector for scintimammography. *Phys Med Biol* 2000; **45**: 781–800.
- 155 Alzimami KS, Sassi SA, Alfuraih AA, Spyrou NM. Investigation of the potential use of LaBr<sub>3</sub>:Ce scintillators for scintimammography imaging. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2011; **633, Supplement 1**: S282–S285.
- 156 Popov V, Majewski S, Welch BL. A novel readout concept for multianode photomultiplier tubes with pad matrix anode layout. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2006; **567**: 319–322.
- 157 Cinti MN, Pani R, Pellegrini R, Bonifazzi C, Scafe R, De Vincentis G *et al.* Tumor SNR analysis in scintimammography by dedicated high contrast imager. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003; **50**: 1618–1623.
- 158 Georgiou M, David S, Loudos G, Tsougos I, Georgoulas P. Experimental and simulation studies for the optimization of dedicated scintimammography cameras. *J Instrum* 2012; **7**: P01011.
- 159 Abstracts of the Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 9-13, 2010. Vienna, Austria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; **37 Suppl 2**: S198-503.
- 160 Pani R, Pellegrini R, Cinti MN, Trotta C, Bennati P, Cusanno F *et al.* Imaging detector designs based on flat panel PMT. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2004; **527**: 54–57.

- 161 Jung JH, Choi Y, Hong KJ, Min BJ, Park S, Choi JY *et al.* Development of a dual modality imaging system: A combined gamma camera and optical imager. In: *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2007. NSS '07.* 2007, pp 3762–3765.
- 162 Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T *et al.* Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 2006; **20**: 409–416.
- 163 Olcott PD, Talcott JA, Levin CS, Habte F, Foudray AMK. Compact readout electronics for position sensitive photomultiplier tubes. *IEEE Trans Nucl Sci* 2005; **52**: 21–27.
- 164 Borkowski CJ, Kopp MK. Some Applications and Properties of One- and Two-Dimensional Position-Sensitive Proportional Counters. *IEEE Trans Nucl Sci* 1970; **17**: 340–349.
- 165 Siegel S, Silverman RW, Shao Y, Cherry SR. Simple charge division readouts for imaging scintillator arrays using a multi-channel PMT. *IEEE Trans Nucl Sci* 1996; **43**: 1634–1641.
- 166 Popov V. Matrix output device readout system. <http://www.google.com/patents/US6747263> (accessed 28 Oct2014).
- 167 Popov V, Majewski S, Weisenberger AG, Wojcik R. Analog readout system with charge division type output. In: *2001 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record.* 2001, pp 1937–1940.
- 168 Spieler H. Front-end electronics and signal processing. <http://www-physics.lbl.gov/~spieler/>.
- 169 Nuclear Fields. Collimators for nuclear applications. <http://www.nuclearfields.com/collimators-nuclear-medicine.htm>.
- 170 Amcrys Ltd. CsI Na scintillators. [http://www.amcrys-h.com/Main\\_Frame.htm](http://www.amcrys-h.com/Main_Frame.htm).
- 171 T Z, H W, T A, Km K, N T, T T *et al.* Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 2006; : 409–16.
- 172 Saint-Gobain. BC-630 silicone grease. 2005. <http://www.crystals.saint-gobain.com/uploadedFiles/SG-Crystals/Documents/Organic%20Product%20Accessories%20Data%20Sheet.pdf>.
- 173 Texa Instruments. ADS528x EVM User's Guide. 2008. [www.ti.com](http://www.ti.com).
- 174 CDCE62005, Five/Ten Output Clock Generator/Jitter Cleaner With Integrated Dual VCOs. 2010. [www.ti.com](http://www.ti.com).
- 175 Xilinx. SP605 Hardware User Guide. 2012. [www.xilinx.com](http://www.xilinx.com).
- 176 Bhatia BS, Bugby SL, Lees JE, Perkins AC. A scheme for assessing the performance characteristics of small field-of-view gamma cameras. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB* 2015; **31**: 98–103.



- 177 Bugby SL, Lees JE, Bhatia BS, Perkins AC. Characterisation of a high resolution small field of view portable gamma camera. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB* 2014; **30**: 331–339.
- 178 Väyrynen T, Pitkänen U, Kiviniitty K. Methods for measuring the modulation transfer function of gamma camera systems. *Eur J Nucl Med* 1980; **5**: 19–22.
- 179 Goorden MC, Have F van der, Kreuger R, Ramakers RM, Vastenhouw B, Burbach JPH *et al.* VECTor: A Preclinical Imaging System for Simultaneous Submillimeter SPECT and PET. *J Nucl Med* 2013; **54**: 306–312.
- 180 Hamamatsu Photonics. Position Sensitive Photomultiplier R8900U-00-C12. 2006. [http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R8900\(U\)-00-C12\\_TPMH1299E.pdf](http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R8900(U)-00-C12_TPMH1299E.pdf).
- 181 Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet J-L. Precise Localization of Sentinel Lymph Nodes and Estimation of Their Depth Using a Prototype Intraoperative Mini  $\gamma$ -Camera in Patients with Breast Cancer. *J Nucl Med* 2007; **48**: 623–629.
- 182 Soluri A, Massari R, Trotta C, Montani L, Iurlaro G, Mangano AM *et al.* New imaging probe with crystals integrated in the collimator's square holes. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip* 2005; **554**: 331–339.
- 183 Smith MF, Majewski S, Weisenberger AG. Optimizing pinhole and parallel hole collimation for scintimammography with compact pixellated detectors. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003; **50**: 321–326.
- 184 Amcrys Ltd. CsITl scintillators. [http://www.amcrys-h.com/Main\\_Frame.htm](http://www.amcrys-h.com/Main_Frame.htm).
- 185 3D Systems LayerWise. Tungsten Collimator. 2015. <http://www.layerwise.com/>.
- 186 Digilent Inc. PmodAD1TM Analog To Digital Module Converter Board Reference Manual. 2005.
- 187 Avnet Inc. Spartan-6 FPGA LX9 MicroBoard User's Manual. 2011.
- 188 Fysikopoulos E, Georgiou M, Loudos G, Matsopoulos G. Low cost FPGA based data acquisition system for a gamma imaging probe. *J Instrum* 2013; **8**: T11004.
- 189 Strategic Metals Ltd. Tungsten Shielding. 2015. <http://www.strategicmetals.co.uk/>.
- 190 Elschot M, Nijssen JFW, Dam AJ, de Jong HWAM. Quantitative Evaluation of Scintillation Camera Imaging Characteristics of Isotopes Used in Liver Radioembolization. *PLoS ONE* 2011; **6**: e26174.
- 191 Ferretti A, Chondrogiannis S, Marcolongo A, Rubello D. Phantom study of a new hand-held  $\gamma$ -imaging probe for radio-guided surgery. *Nucl Med Commun* 2013; **34**: 86–90.
- 192 National Electrical Manufacturers Association (NEMA). NEMA Standard Publication NU-1 2001. Performance measurements of scintillation cameras. 2001.

- 193 Yamaguchi A, Hanaoka H, Pirmettis I, Uehara T, Tsushima Y, Papadopoulos M *et al.* Injection Site Radioactivity of <sup>99m</sup>Tc-Labeled Mannosylated Dextran for Sentinel Lymph Node Mapping. *Mol Pharm* 2015; **12**: 514–519.
- 194 Pirmettis I, Arano Y, Tsotakos T, Okada K, Yamaguchi A, Uehara T *et al.* New <sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub> Mannosylated Dextran Bearing S-Derivatized Cysteine Chelator for Sentinel Lymph Node Detection. *Mol Pharm* 2012; **9**: 1681–1692.
- 195 Loudos G, Majewski S, Wojcik R, Weisenberger A, Sakellios N, Nikita K *et al.* Performance Evaluation of a Dedicated Camera Suitable for Dynamic Radiopharmaceuticals Evaluation in Small Animals. *IEEE Trans Nucl Sci* 2007; **54**: 454–460.
- 196 Georgiou M, Loudos G, Stratos D, Papadimitroulas P, Liakou P, Georgoulas P. Optimization of a gamma imaging probe for axillary sentinel lymph mapping. *J Instrum* 2012; **7**: P09010.
- 197 Karali E, Loudos GK, Sakellios N, Nikita KS. A Comparative Evaluation of Scatter Correction Techniques in High-Resolution Detectors Based on PSPMTs and Scintillator Arrays. *IEEE Trans Instrum Meas* 2006; **55**: 1913–1917.
- 198 Olcott P, Pratz G, Johnson D, Mittra E, Niederkohr R, Levin CS. Clinical evaluation of a novel intraoperative handheld gamma camera for sentinel lymph node biopsy. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB* 2014; **30**: 340–345.
- 199 Oda T, Hayama K, Tsuchimochi M. Evaluation of small semiconductor gamma camera--simulation of sentinel lymph node biopsy by using a trial product of clinical type gamma camera. *Kaku Igaku* 2009; **46**: 1–12.
- 200 Tsuchimochi M, Hayama K, Oda T, Togashi M, Sakahara H. Evaluation of the Efficacy of a Small CdTe γ-Camera for Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Nucl Med* 2008; **49**: 956–962.
- 201 Vidal-Sicart S, Paredes P, Zanón G, Pahisa J, Martinez-Román S, Caparrós X *et al.* Added Value of Intraoperative Real-Time Imaging in Searches for Difficult-to-Locate Sentinel Nodes. *J Nucl Med* 2010; **51**: 1219–1225.
- 202 Heller S, Zanzonico P. Nuclear Probes and Intraoperative Gamma Cameras. *Semin Nucl Med* 2011; **41**: 166–181.
- 203 Tsuchimochi M, Hayama K. Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: Technical characteristics, performance parameters, and clinical applications. *Phys Med* 2013; **29**: 126–138.
- 204 Georgiou M, Loudos G, Fysikopoulos E, Lamprou E, Mikropoulos K, Shegani A *et al.* λ-Eye: a high-sensitivity γ imaging probe for axillary sentinel lymph node mapping. *Nucl Med Commun* 2016; : 1.
- 205 Georgiou M, David S, Papadimitroulas P, Fysikopoulos E, Bregou A, Loudos G *et al.* Evaluation of an imaging gamma probe based on R8900U-00-C12 PSPMT. In: *2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*. 2011, pp 4020–4023.

## Παράρτημα Α - Εγχειρίδιο χρήσης λογισμικού σχεδίασης πλέγματος “mygrid.fig”

### Introduction

In order to calibrate a small gamma camera system a series of corrections in the initial raw image should be made. One of these corrections is flood correction which maps each crystal pixel in order to take into account scintillator and collimator response. Raw images obtained from the camera (see Figure 1a and 2a for example) show distorted crystal positions due to non-uniformities in the PSPMT response. Since the true relative position of each crystal is known and the crystal regions have been defined, a distortion correction is easily achieved by replotting the data identified to belong to a particular crystal of the scintillator. An example of a raw, a summed and a corrected image is provided in Figure2. This software is made in order to draw the grid that maps pixelated scintillators.

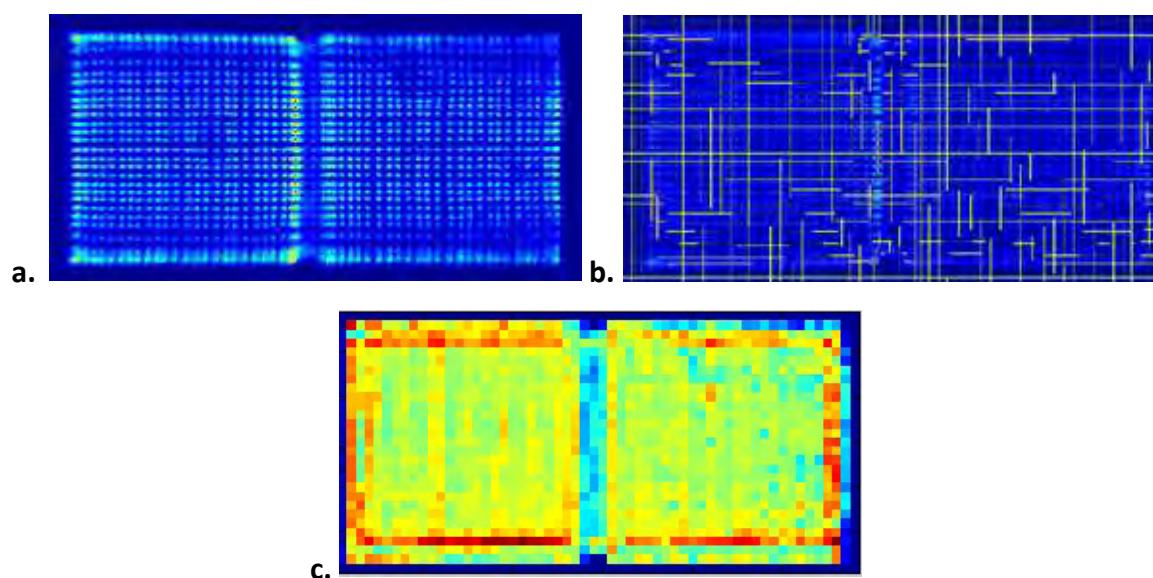
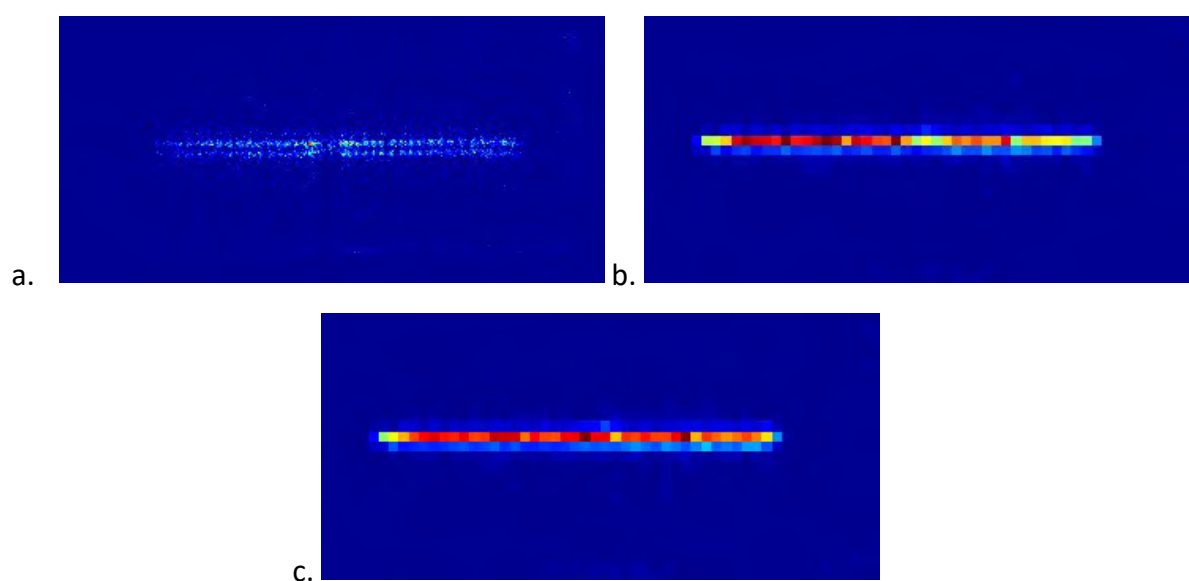


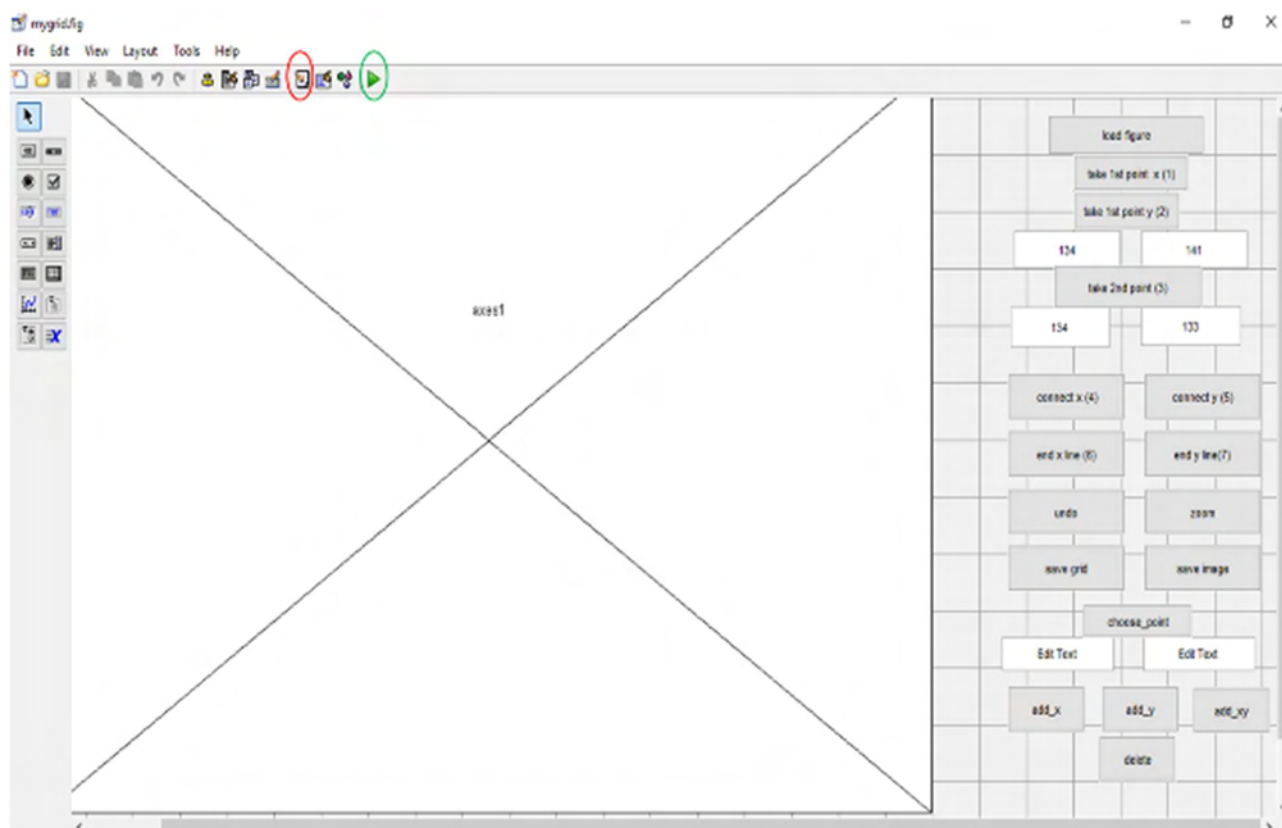
Figure 1: Raw image (a), grid that maps each crystal pixel (b), the summed flood matrix (c)



**Figure 2: Example of an uncorrected raw image (a), summed image (b), flood corrected image (c)**

### How to use mygrid.fig - Getting started

First of all, open the matlab program. Then, change the directory, where the folder named “mygrid” is placed, and push the button “GUIDE”. Choose the option “open an existing GUI” and browse the file named “...mygrid.fig”. A new window will be opened and it is shown below.



**Figure 3: Mygrid.fig**

If you push the button in the red circle, you open the menu editor and check the code. DO NOT CHANGE anything except from the lines 317, 356, 444, 464, 487, where you should replace the correct directory path. Be careful with the changes! You don't have to change the names of the .txt files, but if you want to, just be careful!

Now you are ready to 'run' the gui! Push the button in the green circle. A new window opens, like the one below.

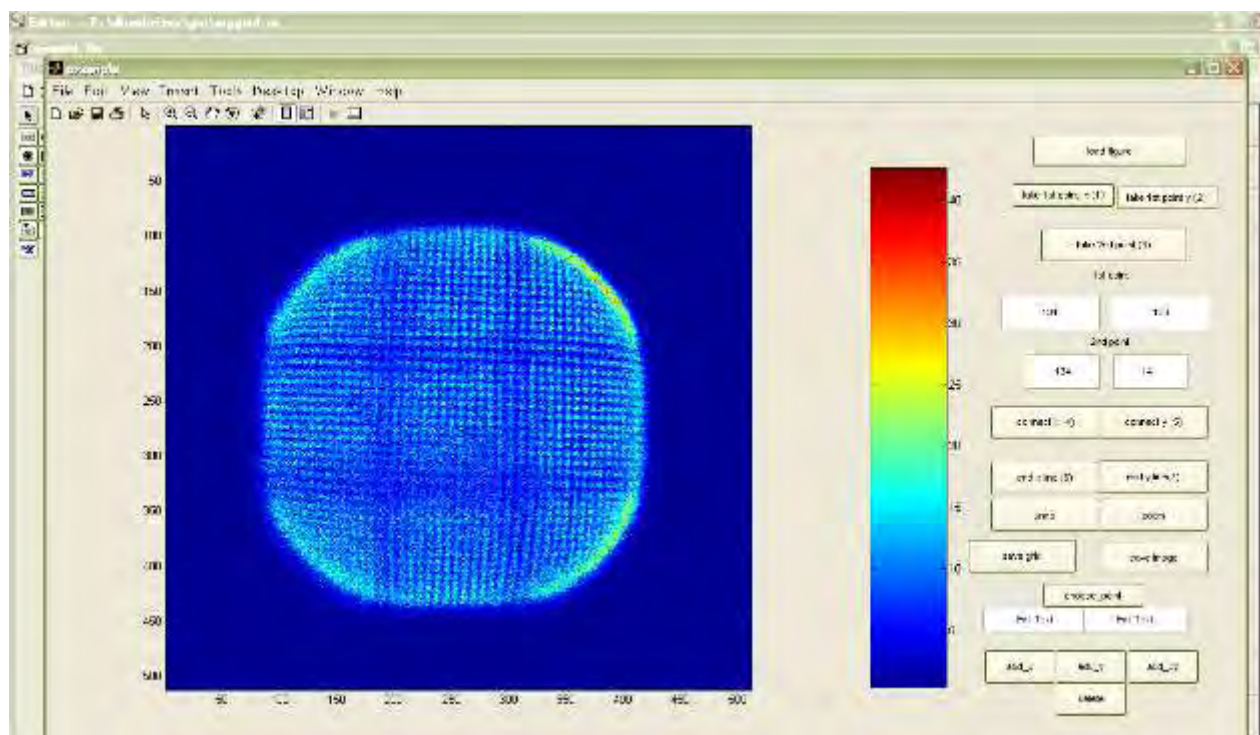


Figure 4: Mygrid-user interface window

### Push Buttons

1. **Load figure:** the first thing you have to do in order to draw your grid is to push the load figure button, a dialog box opens and you choose your initial (.txt) file.
2. **Take 1<sup>st</sup> point x (1):** either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '1', you choose your first point with the mouse clicking on the figure. Use this button for drawing horizontal lines.
3. **Take 1<sup>st</sup> point y (2):** either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '2', you choose your first point with the mouse clicking on the figure. Use this button for drawing vertical lines.
4. **Take 2<sup>nd</sup> point (3):** either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '3', you choose your second point with the mouse clicking on the figure. Use this button for drawing horizontal or vertical lines.
5. **Connect x (4) :** either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '4', you draw a horizontal line between the two points you have chosen before and the coordinates are shown in the boxes.
6. **Connect y (5):** either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '5', you draw a vertical line between the two points you have chosen before or the coordinates are shown in the boxes.
7. **End x line (6) :** either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '6', a line is drawn between the last point you have chosen (x, y) and the last point of the figure(512,y).

8. **End y line (7)** : either by clicking on this push button or by pressing the keyboard button '7', a line is drawn between the last point you have chosen (x, y) and the last point of the figure(x,512).
9. **Undo**: by clicking on this push button, you undo your last action, in case of a mistake.
10. **Save grid**: by clicking this button, you save only the grid.
11. **Save image**: by clicking this button, you save the initial image with the drawn grid.
12. **Zoom**: for more details, click this button for zoom or from the taskbar.
13. **Choose\_point**: click this button to choose a point you want to change.
14. **Add\_x**: click this button and the point you have chosen will take the value 50.
15. **Add\_y**: click this button and the point you have chosen will take the value 55.
16. **Add\_xy**: click this button and the point you have chosen will take the value 60.
17. **Delete**: click this button and the point you have chosen will take the value 0.

### How to draw a line

Firstly, you load your .txt file, which represents a x\*y image. If you want to draw a horizontal line, choose a point from the left side of the figure. It is not necessary to be in the beginning, because the first point has always the coordinates (1, y). Then you choose the second point and click the button 'connect x' (4). To continue the line, click the button 'take 2<sup>nd</sup> point' (3), choose the next point and click again 'connect x' (4). Continue until the end of the line with the same procedure. Respectively, you can draw a vertical line. Start from the top of the figure, connect the points by clicking the button 'connect y' (5). For your convenience, end the lines with the 'end x line' or 'end y line'.

Don't forget that if you made a mistake, you can undo this action and continue from the previous point!

When you have finished your grid, save the image and the grid separately. Your grid is saved in the file 'my\_g\_grid.txt' and the image in the file 'my\_g\_figure.txt'.

### How to correct a point value

The x-line corresponds to the value 50, the y-line to 55 and the xy-point to 60. Sometimes, points that must have a specific value don't have that value and you have to correct them. An example is shown below. Although, the points in the circle must have the value 60, they have the value 55. So, they must be corrected.

To correct points with wrong value, click on the button 'choose\_point', click the point on the figure (the coordinates are shown at the edit text) and finally click on the button that correct the point value. There are four options: correct x-value, correct y-value, correct xy-value or delete a value.

In order to find easier wrong points, scan only the grid and make the changes there.



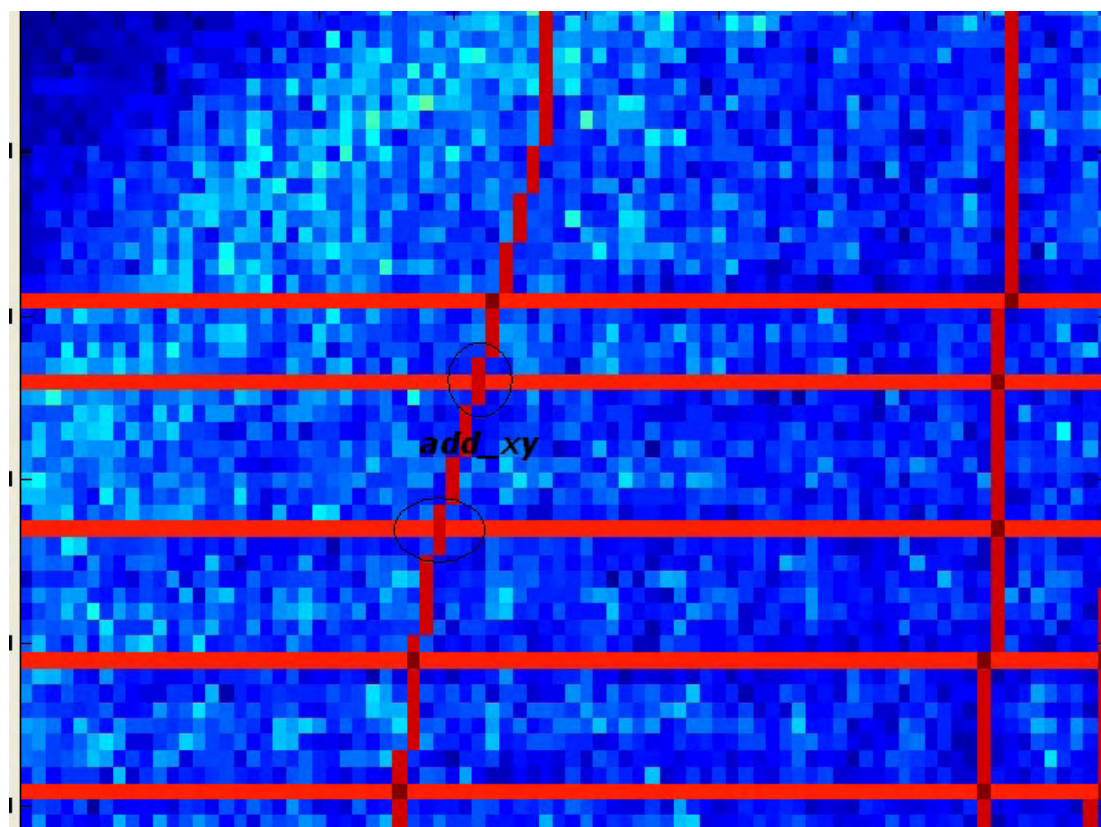


Figure 5: Wrong point value